

# シンナー乱用者におけるトルエンの代謝およびその基礎的研究

著者	山崎 健太郎
著者別名	Yamazaki Kentaro
内容記述	筑波大学医学博士学位論文・平成元年3月25日授与 (甲第690号) 付:参考論文
発行年	1989
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/6034">http://hdl.handle.net/2241/6034</a>

シンナー乱用者におけるトルエンの  
代謝およびその差違的研究

1988

筑波大学大学院修士課程

医学研究科

山崎 健太郎

筑波大学

医学博士学位論文

著	贈
山崎健太郎氏	平成 年 月 日

# シンナー乱用者におけるトルエンの代謝 およびその基礎的研究

1 9 8 8

筑波大学大学院博士課程医学研究科

山 崎 健 太 郎

# 目

# 次

I	緒 言	1 頁
II	実 験 材 料 と 方 法	6 頁
III	実 験 結 果	1 3 頁
IV	考 察	1 8 頁
V	結 論	2 9 頁
VI	謝 辞	3 0 頁
VII	参 考 文 献	3 1 頁
VIII	図 表	

## I 緒言

### 1 序文

わが国では、昭和40年代初め頃からシンナー等の有機溶剤が乱用されるようになった。犯罪白書によるとシンナー等の乱用（以下本論文ではシンナー乱用と記す。）による検挙、補導人員は昭和58年には58251人にのぼりその内51383人が少年であった。それ以降わずかながら検挙、補導人員は減少しているが昭和62年には45038人（内 少年40473人）に達している。有機溶剤は入手が容易であるので青少年によって乱用されやすく、青少年の健康に障害をもたらす危険性をもっている。シンナー乱用による少年の死亡者数や自殺者数も昭和62年には23人となっている<sup>13</sup>。

有機溶剤はシンナー、洗剤、塗料、インク、そして接着剤等に使用されている。これらの多くは工業用に使用され、その種類は400種以上におよぶ。そしてこれらに使用される有機溶剤の内、最も使用頻度が高い物質がトルエンである。トルエンはシンナーや接着剤の50～59%、塗料やインクの60%以上の製品から検出され、また平均含有率もシンナーでは61.7%と高濃度含まれている<sup>16, 29, 41</sup>。

トルエンは分子量92.13の無色ベンゼン臭のある物質で、石油精製の過程で主に産出される<sup>24</sup>。

トルエンは主として塗料や接着剤として産業界で広範囲に使用され、またその乱用が多く医学的、社会的問題を引き起こすため、トルエンの代謝、生体内動態、そして毒性などが産業医学、中毒学、精神医学、そして法医学の分野で様々な研究されている。

本研究ではトルエンの微量尿中代謝産物であるo-クレゾールがシンナー乱用者のようなトルエン高濃度吸入者の暴露指標となりうるか、またo-クレゾールがシンナー乱用者の中毒症状に関連しているかを検討した。

### 2 トルエンの障害

#### (1) 急性毒性

トルエンの大気中濃度と中毒症状とを対比すると<sup>45</sup>、2.5ppm以上でベンゼン臭

を感知し、50ppm以上で倦怠感などの不定愁訴を訴える。200ppm以上で軽度のめまいや意識低下が始まる。500ppm以上では高度の歩行障害や記憶障害など重大な神経症状が認められ、600ppm～1500ppmの範囲では運動マヒが起こりこの濃度での8時間暴露では死亡例もみられている。10000ppm以上では速やかに昏睡に陥り死に至るとされている。

一方、血中濃度と症状との関係を調べてみると $0.5\mu\text{g/g}$ 以上で呼気中にシンナー臭が認められ、 $1.0\mu\text{g/g}$ 以上で倦怠感や軽度の意識低下、 $5.0\mu\text{g/g}$ 以上では重大な症状が現れる<sup>12</sup>。そして血中致死濃度は $29\text{mg/l}\sim 110\text{mg/l}$ であると報告されている<sup>9</sup>。

## (2) 慢性毒性

工場労働者やシンナー乱用者では、長期間にわたりトルエンに暴露されるため全身臓器に器質的な変化をもたらす。

特に脳神経症状については多くの報告がみられる。Escobarら是有機溶剤乱用者の剖検例でdiffuse cerebral and cerebellar cortex atrophyの所見が認められたと報告<sup>8</sup>している。有機溶剤依存の場合身体依存は軽度であるが、精神依存には問題が多く慢性中毒に陥りやすい。一般的な精神症状として認められるのは、無為・遅鈍さらに不安などであり、易興奮性さらに問題行動を認め<sup>25</sup>、また離脱症状として幻覚・妄想を訴える例もある<sup>50</sup>。神経症状として多く認められるのは振戦や失調歩行などの小脳症状やしびれ等のPolyneuropathy様の症状である<sup>25</sup>。

脳神経系以外の臓器障害として比較的多く報告される例として腎障害がある。この内でも多いのは Distal renal tubular acidosis, Acute renal failureなどである<sup>31, 38</sup>。その他の障害として稀ではあるが、肝障害<sup>26</sup>、さらに心筋障害などが挙げられシンナー乱用者の急死例の報告<sup>23</sup>もある。

シンナー等の有機溶剤にはトルエン以外の有機溶剤も含まれているので、これらの中毒症状はトルエン以外の有機溶剤の影響も加味しなければならない。しかし、実際にはトルエンが主溶剤であることが多くトルエンの中毒症状はシンナーとほぼ同様の中毒症状を示すことから、シンナー等の有機溶剤中毒の症状にトル

エンが大部分関与しているとされている<sup>29, 30</sup>。

### 3 トルエンの代謝<sup>44</sup> (Fig. 1)

トルエンを吸入すると肺胞から体内に吸収され血流にのり60%~75%が肝で代謝される、残り25%~40%は肺胞から吸収されないか吸収されても肝で代謝されずに再呼出される。肺から肝へ運ばれたトルエンは95%以上が側鎖のメチル基の酸化によりベンジルアルコールとなる。ベンジルアルコールは、その後ベンズアルデヒドを経て安息香酸となる。安息香酸はさらにATPの存在下でグリシン抱合後、馬尿酸として尿中から排泄される。

安息香酸は医薬品や清涼飲料水にも含まれているため、トルエンを吸入してなくても尿中馬尿酸濃度が上昇することがありうる<sup>21, 51</sup>。

肝へ運ばれたトルエンの1%~3%は水酸化を受けて、o-クレゾール、m-クレゾール、および p-クレゾールとなり尿中から排泄される<sup>1, 22</sup>。トルエンからクレゾールに至る代謝経路には中間代謝物として2,3-エポキシトルエンおよび4,5-エポキシトルエンがあるとされているが、極めて不安定なため未だ同定されていない。しかしこの物質がトルエンの毒性になんらかの関与をしているとされている<sup>18, 21</sup>。尿中に排泄されるo-, m-, p-, のクレゾール3異性体の内、最も多いのはp-クレゾールで全クレゾール中の約90%、ついで多いのはo-クレゾールで全クレゾール中の約8%である<sup>44, 46</sup>。o-, およびm-クレゾールはトルエン非暴露者からはほとんど検出されないが、p-クレゾールは非暴露者からも検出され食物由来が多いとする報告<sup>15</sup>もあり、特異性はo-, m-クレゾールに比してやや劣るといわれている。

### 4 トルエンの体内分布

トルエンは脂溶性に富むため脂肪組織に蓄積しやすく、かつ血液脳関門を通過しやすい。高橋によるマウスを用いたトルエンの吸入実験(1時間吸入)では、吸入直後の肝臓のトルエン濃度が血液を含めた他の臓器に比べて有意に高かった。各臓器とも吸入直後のトルエン濃度が最も高く、時間が経過するにしたがい減少していった。減衰速度は血液が最も速く、脳>肝>腎の順で減衰速度が次第に遅



くなっていた<sup>40</sup>。またFukuieらによるラットを用いた吸入実験（1時間吸入）では、吸入直後の臓器中トルエン濃度は脂肪組織が最も多く次いで高いのは肝、腎、脳 のいずれかでその順位は温度によって異なった<sup>10</sup>。

Brugnoneらは、ヒトの血中と肺胞中のトルエン濃度の経時変化を測定し、血中と肺胞中トルエン濃度の半減期を各々18.7時間と21.2時間と報告<sup>6</sup>した。

## 5 尿中代謝産物濃度の変化

トルエン吸入後の尿中代謝産物濃度の経時変化についての報告<sup>28, 43, 47</sup>を総括すると、トルエン吸入直後から3時間目にかけて尿中馬尿酸濃度は最高値を示した後急激に減少し6～8時間目以降は極めて緩徐に減少する、そして12～24時間目後には暴露前の値に戻る。尿中o-クレゾール濃度も尿中馬尿酸濃度と同様の傾向を示す<sup>47</sup>。

## 6 トルエン暴露指標、トルエン吸入の証明法

トルエンは工業用有機溶剤の主要成分であるため、トルエンの毒性、代謝等については産業医学の分野で様々な研究がなされている。これらの研究の結果ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienist)はトルエン許容濃度を時間加重平均として100ppm、15分以下の短時間断続暴露濃度（短期暴露限界）として150ppmと勧告している、そして日本では日本産業衛生学会許容濃度の勧告（1986）による許容濃度を大気中のトルエン濃度を100ppmとし、またトルエンの暴露評価基準として尿中馬尿酸濃度の正常範囲を0.1～1mg/lとしている。さらに近年、o-クレゾールをトルエンの暴露指標とする試みがなされている<sup>5, 7, 11, 32, 33</sup>。

法医学の分野ではシンナー乱用者のトルエン吸入の証明法として、呼気中トルエン、尿中トルエンまたは尿中馬尿酸の検出をおこなっている。しかしシンナー乱用者の呼気や尿の採取条件は一定しないのでトルエン暴露量を正確に評価するのは困難がともなう。また、尿中馬尿酸は食物や医薬品由来のものがあリ特異性に問題があることがある<sup>21, 30</sup>。呼気中トルエンは採取方法が尿に比して難し

く、気体であるので正確な定量も難しい。尿中トルエンは濃度が $0.02\mu\text{g/ml}$  ～  $3.8\mu\text{g/ml}$ と微量であり揮発性であるので尿の保存に注意を要する<sup>28</sup>。そこで高橋らや、山崎らがシンナー乱用者におけるトルエン吸引証明法として尿中クレゾール類が有用であることを報告した<sup>42, 48, 49</sup>。

## 6 本研究の目的

o-クレゾールはトルエンの尿中微量代謝産物として特異性が高く、ガスクロマトグラフィー（GC）等の高感度分析機器の発達により定量も容易となった。また、トルエン暴露量が増加すると尿中o-クレゾール濃度の全尿中代謝産物濃度に占める割合が高くなる<sup>14</sup>。

そこでo-クレゾールがシンナー乱用者のようなトルエン高濃度吸入者の暴露指標となりうるかを検討し、またトルエンの中毒症状とo-クレゾールとの間の関連について検討した。これらの目的のために以下の実験をおこなった。

- ①シンナー乱用者、工場作業員、トルエン非暴露者の尿中o-クレゾール濃度の比較をした。
- ②シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関関係を調べることによりトルエン暴露量との関係を検討した。
- ③シンナー乱用者の中毒症状の有無と尿中o-クレゾール濃度との関連を検討した。
- ④ラットを用いたトルエン暴露実験をおこない、トルエン暴露による行動量の変化をみると同時に24時間尿中o-クレゾール排泄量の変化との関連も検討した。

## II 実験材料と方法

### 1 シンナー乱用者からの呼気と尿採取、および調査票の作成

対象としたのは昭和62年6月27日から昭和63年9月13日までの間に茨城県県南・県西地域で補導された15才以上23才以下の男子シンナー乱用者39名である。乱用者本人から任意提出の承諾書を得た上で以下の方法で呼気と尿を採取した。また同時に上記のシンナー乱用者を補導した警察官が、当時の状況を調査用紙に記入した。(table 1)

#### (1) 呼気の採取

茨城県警察の方法に準じて採取した。すなわち条件を一定にするため、シンナー乱用者に深呼吸させて15秒から30秒間息を止めさせた後ポリビニリデン袋(大きさ25cm x 11.5cm)内に呼気を出させた。呼気の採取量は150mlから300mlであった。袋内に採取した呼気は警察官から受領後できるだけ速やかにトルエン濃度の測定をおこなった。

#### (2) 尿の採取

補導時に常温のもとで50ml入りのポリエチレン容器内に尿を採取した。容器内には防腐剤としてアジ化ナトリウム粉末を少量入れた。採取した尿は-80℃の冷凍下に測定時まで保存した。

### 2 工場作業員および同工場の事務職社員からの呼気、尿、血液採取

有機溶剤(トルエンを10%から20%含有)使用の工場で、トルエンが大気中に最高5 ppm存在する環境下で働く18歳から40歳までの男子工場作業員32名から呼気、尿および血液を採取した。採取方法はシンナー乱用者の場合と同一であるが、同時に静脈血をクエン酸ナトリウム入りのガラス試験管に採取しただちにパラフィルムで栓をした。採取時間は8時間の作業終了時とした。また同工場で有機溶剤を使用していない部署で働く20歳から40歳までの男子事務職員(非吸入者, Non Glue-sniffers) 13名からも同様に呼気と尿を採取した。

### 3 呼気中トルエン濃度の測定

石沢らの方法に従ってガスクロマトグラフィー（GC）法にて測定した<sup>17</sup>。  
検体の入ったポリビニリデン袋からガスタイトシリンジにて呼気を1 ml抜き出し  
直接GCに注入した。

濃度測定の前に20 mlのバイアル瓶内にトルエン試薬を用いてトルエン標準気  
体を作り検量線を作成した。検体の濃度はこの検量線より計算した。

#### 測定条件

GC Hitachi 163 水素炎イオン化検出器（FID）付  
Packing Bx-10 60/80 mesh （ガスクロ工業製）  
Column 3mm x 1m, Glass Column  
Column temperature 93°C Injection temperature 150°C  
Carrier gas N<sub>2</sub> 25ml/min.

### 4 尿中代謝物濃度の測定

#### （1）尿中馬尿酸濃度の測定

島津HPLCデータ集の方法に従って高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法  
にて測定した<sup>34</sup>。

検体を遠沈した後、その上清を膜フィルター（Pore size 0.45  $\mu$ m Sumitomo  
Electric Co., Ltd.）にて濾過後5  $\mu$ lをHPLCに注入した。

濃度測定の前に馬尿酸標準試薬で馬尿酸水溶液を作り検量線を作成し、検体の  
濃度はこの検量線より計算した。

#### 測定条件

HPLC 東洋曹達 HLC-702  
Column Zorbax C<sub>8</sub> （逆相充填カラム、島津製作所製）  
4.6mm x 25cm

Mobile phase 0.01M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH 2.8) : Acetonitrile = 80 : 20  
Flow rate 0.8 ml/min.  
Detector Ultraviolet spectrophotometer (Wave length 254 nm)

## (2) 尿中o-クレゾール濃度の測定

Hasegawaらの方法に従ってガスクロマトグラフィー法 (GC法) にて測定した<sup>11)</sup>。

検体1 mlに1.5%塩酸0.5 mlを加え酸性化した後、100℃ 1時間で加水分解した。これに内部標準として25mg/l Xylenolを0.1ml加えた。その後に2 mlの二硫化炭素を加え抽出後、遠沈し有機層 (下層) のみを取り出した。この有機層に無水硫酸ナトリウムを加え脱水させたものを遠沈して無水硫酸ナトリウムの結晶を沈澱させた後に上清のみを取り出した。そして取り出した上清を30℃の恒温槽内にて窒素ガスを吹き付けて50  $\mu$ l~100  $\mu$ lに濃縮したものの約2  $\mu$ lをGCに注入した。なお内部標準を加えたのは前述の濃縮率が一定しないのでガスクロマトグラム上の単独物質のピークの高さのみでは濃度を正確に計算できないためである。濃度測定の前にo-クレゾール標準試薬にてo-クレゾール水溶液を作り前述の処理を施した後GCに注入し検量線を作成し、検体の濃度はこの検量線より計算した。

## 測定条件

GC Hitachi 163 水素炎イオン化検出器 (FID) 付  
Packing KG-02, Uniport HP 60/80 mesh (ガスクロ工業製)  
Column 3m x 3mm Glass column  
Column temperature 180℃ Injection temperature 210℃  
Carrier gas  $\text{N}_2$  30ml/min.

## (3) 尿中代謝産物の尿量補正

シンナー乱用者および工場作業員からは1回尿を採取したため尿量補正を行った。すなわち1回尿中の代謝産物濃度と尿中クレアチニン濃度との比をもって尿

中代謝産物濃度を表した。

尿中クレアチニン濃度はユニキットクレアチニン（中外製薬製）を用いてアルカリ性ピクリン酸法にて測定した。

## 5 シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中代謝産物濃度の補正

シンナー乱用者の場合シンナー吸入終了時から呼気、尿採取までの時間あるいは呼気採取からGC注入までの時間が一定していない。（table 2）

そこでこれらの時間差による濃度の変動を補正するために以下の方法を用いた。

（１）シンナー吸入終了から呼気あるいは尿採取までの時間、さらに呼気採取から呼気のGC注入までの時間がほぼ同一の例のみを集めてデータとした。

（Fig.5、Fig.6）

### （２）呼気採取からGC投入までの時間差の補正

石沢らがポリビニリデン袋内のトルエン濃度の時間毎の変化の実測値から求めた以下の式を用いた<sup>17</sup>。この式により呼気採取直後のトルエン濃度の予想値を算出して呼気中トルエン濃度とした。

$$\log Co/C = 0.18t + 1.54 \quad t : \text{呼気採取後の経過時間 (hour)}$$

（ $t > 2$  のとき）       $C : t$ 時間後の袋内のトルエン濃度  
 $Co : \text{呼気採取時の袋内のトルエン濃度}$

### （３）シンナー吸入終了から呼気採取までの時間差の補正

Brugnone らによる式を変形して式①②を導きシンナー吸入直後の呼気中トルエン濃度の予想値を算出して呼気中トルエン濃度とした<sup>6</sup>。

$$\log Ca = -0.0375t + \log Co \quad \text{式①} \quad t : \text{シンナー吸入後呼気採取までの}$$
$$\therefore \log Ca/Co = -0.0375t \quad \text{式②} \quad \text{経過時間 (hour)}$$

$Ca : t$ 時間後における呼気中トルエン濃度  
 $Co : \text{シンナー吸入直後の呼気中トルエン濃度}$

#### (4) シンナー吸入終了から尿採取までの時間差の補正

Woiwodeらによって作成された時間毎の尿中馬尿酸と尿中o-クレゾール排泄量を示したグラフを用いた。すなわちそのグラフをもとに1日尿中排泄量の予想値を算出して尿中代謝産物濃度とした<sup>47</sup>。

### 6 トルエン暴露実験（トルエン暴露量と尿中代謝産物の測定）

#### (1) 気体暴露装置

有機溶剤発生導入装置（島津製作所製）で、トルエンを恒温槽内で気化させて混合瓶内で希釈空気と混合させた。これを暴露チェンバー（容積1.4 m<sup>3</sup>）へ導入しラットに暴露した。有機溶剤発生導入装置内にある有機溶剤発生器用温調器およびマスフローコントローラーで、トルエンと空気との混合比率や流量を調整することによりトルエン濃度を調整した。暴露チェンバー内のトルエン濃度は有機溶剤発生導入装置内にある水素イオン化検出器（FID）付炭化水素計により測定し常にチェンバー内濃度が一定になるようにチェックした。炭化水素計での測定値はペン書き記録計に記録した。

尚暴露チェンバー内は、温度22℃ 湿度57% 空気流量100 l/min.に保ち、さらに明期（蛍光灯4灯点灯）午前8時～午後6時、半明期（蛍光灯2灯点灯）午前6時～8時および午後6時～7時、暗期（蛍光灯消灯）午後7時～翌朝6時に設定した。

また暴露チェンバーに隣接して非暴露のクリーンチェンバーを設けコントロール用のチェンバーとした。クリーンチェンバーの温度、湿度、空気流量そして明暗期の設定は暴露チェンバーと同一とした。

#### (2) 1回暴露実験

体重320g～400g（9週令～13週令）のS.D.系雄ラットを用いた。ラットはドーケンより購入後湿度、温度および照明時間を一定にした室内で飼育し、飲料水と飼料（日本クレア製 飼育繁殖固形飼料）は自由摂取とした。

6の(1)に記したチェンバーの条件のもとでラットを入れた代謝ケージを暴露(汚染)チェンバーに5個(各ケージに1匹ずつラットが入っている)入れて午後10時から午前0時の2時間にわたり、0 ppm, 300ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 2500ppm, および3000ppmのトルエンで各々暴露した。この時濃度の変動が15%以内になるように流量を調整した。チェンバー内のトルエン濃度はチェンバー内の大気をガスタイトシリンジにて1 ml抜き取り直接GCに注入して、呼気中トルエン濃度と同じ条件でトルエン濃度を測定した。

また暴露開始時から24時間までの尿を採取し、前述4に記した方法で尿中馬尿酸濃度および尿中o-クレゾール濃度を測定した。この値に24時間の尿量を乗じ尿中代謝産物の1日排泄量を求めた。

### (3) トルエン間欠暴露

単発暴露のときと同じ条件でトルエン3000ppmを1日2時間、4日間間欠暴露して尿中代謝産物の濃度を測定した。

## 7 トルエン暴露によるラットの行動量の変化の測定

### (1) 実験動物運動量測定装置(ANIMEX III、島津製作所製)

本装置は幅514mm x高さ117mm x奥行455mm の検出器に弱電流を流し、その上を実験動物が動くことにより検出器上の電気容量が変化することで動物の行動量を測定している。検出器ではこの変化を信号として感知し、一定の大きさの信号のみをカウントしその数を行動量(Activity)とするものである。

本実験では暴露(汚染)チェンバーとクリーンチェンバー双方にANIMEX IIIを設置し行動量を測定した。暴露チェンバー内の行動量( $A_E$ )とクリーンチェンバー内の行動量( $A_C$ )の比( $A_E/A_C \times 100$ )を行動量比(Activity Rate)とした。

### (2) トルエンの単発暴露による行動量(Activity)の変化

S.D.系 雄ラット4匹を1個のポリカーボネート製のケージ(縦36cm x横26cm



x高さ20cm)に入れ、そのケージをANIMEX IIIにのせた後トルエンを暴露し1分毎の行動量を測定し、行動量比を算出した。

暴露チェンバーとクリーンチェンバー内の検出器の感度の調整は、暴露前に空のケージをANIMEX IIIにのせて行った。調整後にラットをケージに入れた。

暴露装置やラットの条件は前述の暴露実験と同一で、午後10時から午前0時までの2時間 300ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 2500ppm, および3000ppmの6段階で暴露した。なおトルエンを暴露しなかった(0 ppm暴露)時の行動量比をコントロールの行動量比とした。

### (3) トルエンの間欠暴露による行動量(Activity)の変化

前述と同様の条件でラットにトルエン3000ppmを1日2時間ずつ、4日間間欠続暴露して暴露中とその前後を含めた24時間の行動量を測定し、行動量比を算出した。

### III 実験結果

#### 1 シンナー乱用者、工場労働者、非吸入者における尿中代謝産物濃度の比較

有機溶剤に暴露されている工場作業員の尿、呼気、血液、そして同じ工場で有機溶剤に暴露されていない事務職の作業員の尿、呼気より血中および呼気中トルエン濃度、尿中o-クレゾールならびに尿中馬尿酸濃度を測定した。その値を昭和62年6月27日から昭和63年6月5日までに集めたシンナー乱用者27例の呼気中トルエン濃度、尿中o-クレゾールおよび馬尿酸濃度とをそれぞれ比較するとtable 3 およびFig.2, Fig.3に示すような結果を得た。尿中代謝産物は尿量補正のために尿中クレアチニンとの濃度比で示してある。ただし濃度が検出限界以下の例（呼気中トルエン濃度および尿中o-クレゾール濃度については4例、尿中馬尿酸濃度については2例）は“0”として取り扱った。尚本実験における検出限界は呼気中トルエン濃度が0.1ppm、尿中馬尿酸濃度が0.05 g/l、そして尿中o-クレゾール濃度が0.1 mg/lであった。

Fig.2, Fig.3 で示したようにシンナー乱用者群と工場労働者群あるいは非吸入者群と比較したところトルエンの尿中代謝産物濃度の平均はシンナー乱用者が最も高く、次いでトルエン暴露作業員、非暴露者の順であり、それぞれの間で有意の差が認められた。検定はF検定により各群間の分散が異なることが判明したので、Cochranの方法<sup>52</sup>でも検定を行った。

#### 2 シンナー乱用者におけるトルエン吸入量と尿中代謝産物濃度との関係

昭和62年6月27日から昭和63年9月13日までにシンナー乱用者39名から任意提出された尿および呼気より馬尿酸、o-クレゾール、そしてトルエン濃度を測定した。

シンナー吸入後呼気および尿採取まで90分以内で呼気採取後8時間から12時間の間に呼気中トルエン濃度を測定した5例について呼気中トルエン濃度、尿中馬尿酸濃度および尿中o-クレゾール濃度を測定するとFig.5, Fig.6に示す結果を得た。

さらに39例中、尿または呼気検体が集まらなかった5例とシンナー吸入終了から尿または呼気採取までの時間が不明なもの6例（内両者の重複するもの2例）を除いた30例についてシンナー吸入終了時から呼気および尿採取までの時間差を実験方法で述べた通りに補正するとFig.4, Fig.7, Fig.8に示す結果を得た。ただし濃度が検出限界以下のときは“0”として取り扱った。

実験方法（7頁）で示した方法で呼気中に検出された有機溶剤にはトルエンの他にキシレン、酢酸エチルが認められたがいずれもトルエン濃度の5%以下であった。

呼気中トルエン、尿中馬尿酸、および尿中o-クレゾール濃度間の相関関係を一次の回帰直線にて検討したところ馬尿酸—o-クレゾール間の相関関係（Fig.4）が最も高く（ $r=0.56$ ）トルエン—馬尿酸間の相関関係（Fig.7,  $r=0.45$ ）が最も低かった。すなわち尿中o-クレゾール濃度は呼気中トルエン濃度に対し正の相関をなし（Fig.8,  $r=0.54$ ）、尿中馬尿酸—呼気中トルエン濃度に比し相関が高かった。

次にシンナー吸入時間も考慮にいれ、呼気中トルエン濃度—吸入時間積と尿中代謝産物濃度との関係を検討したところFig.9, Fig.10にみられる結果を得た。いずれも、呼気中トルエン濃度—尿中代謝産物濃度間（Fig.7, Fig.8）に比して相関関係は低かった。

### 3 ラットにおけるトルエン暴露量と尿中代謝産物濃度との関係

本研究ではシンナー乱用者との対比を考え、ラットへのトルエン暴露は1回2時間とし、ラットの行動に最も変化のみられる夜間におこなった。

暴露チェンバー内にてラットにトルエンを300 ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 2500ppm, および3000ppm、それぞれ2時間暴露した後、24時間尿を採取し尿中代謝産物濃度を測定し、Fig.11, Fig.12, Fig.13に示すような結果を得た。

尿中馬尿酸排泄量と尿中o-クレゾール排泄量との間には $r=0.650$ と正の相関関係が認められた。（Fig.11）

トルエン暴露量と尿中馬尿酸排泄量との間の相関関係は $r=0.269$ と低い。トルエン濃度が1000ppm以下ではトルエン濃度が増加するとともに尿中馬尿酸排泄量も上昇しトルエン濃度が1000ppm以上では尿中馬尿酸排泄量は一定あるいは軽度の上昇

を示した。(Fig.12)

トルエン暴露量と尿中o-クレゾール排泄量との間には $r=0.688$ の正の相関関係が得られた。(Fig.13)

#### 4 シンナー乱用者における症状の有無と呼気中トルエン濃度および尿中代謝産物濃度との関係

シンナー乱用で補導されたときに記入された調査票を集計するとTable 4の通りの結果が得られた。この内で症状の有無についての判断が比較的容易な「体のふらつき」、「手足のふるえ」または幻覚妄想が認められた8例と、調査用紙上呼気中のシンナー臭以外に症状の認められなかった16例の2群について比較すると、尿中馬尿酸濃度と尿中o-クレゾール濃度の平均値は有症状群の方が無症状群に比して高値を示した。しかし検定をおこなうと両群間には有意な差を示さなかった。(Fig.14, Fig.15, Fig.16)

#### 5 トルエン1回暴露時におけるラットの行動量比(Activity Rate)の変化

ANNIMEXⅢを用いて暴露チェンバー内で、300ppm, 500ppm, 1000ppm, 2000ppm, 2500ppm および3000ppmのトルエンで各々2時間ラットを暴露し行動量を測定し行動量比で比較した場合、300ppmの濃度ではコントロールラットに比べて行動量比が46%増加したがその後500ppm~2000ppmの範囲ではコントロールよりいずれも約10%増加した。しかし2000ppm以上の濃度では行動量比(Activity Rate)は逆に減少傾向を示し、3000ppm暴露時の行動量比はコントロールの30%まで減少した。(Fig.17)

#### 6 トルエン1回暴露時におけるラットの行動量比(Activity Rate)と尿中代謝産物排泄量の変化

前出のFig.17とFig.12およびFig.13とを対応させて行動量比と尿中代謝排泄量

との関係を検討した。

まず行動量比と尿中馬尿酸排泄量の変化を対応させてみると、Fig.18に示すように2000ppmにおいて尿中馬尿酸排泄量が軽度上昇していることが行動量比低下にわずかに対応している他には両者の対応は  $r=-0.51$ と相関関係が低かった。次に行動量比と尿中o-クレゾール排泄量の変化を対比させてみると、行動量比が2000ppm以上で著しく減少しているのに対して、尿中o-クレゾール濃度は低濃度暴露時から上昇をはじめている。これを図に表すとFig.19の様に $r=-0.703$ と負の相関関係が認められた。

#### 7 トルエン連続暴露時におけるラットの行動量 (Activity) と行動量比 (Activity Rate) の変化

暴露チェンバー内で、1日2時間ずつ4日間間欠的にトルエンを3000ppm暴露させた。これと同じ実験を2回繰り返して行い、行動量比の値の平均をFig.20に示した。尚ここで1日とは暴露開始時刻である22:00から翌日の22:00までのことを指す。暴露時間内の行動量比の4日間の変化をみると2日目と4日目に行動量比の減少と3日目に上昇を示した。

24時間の行動量の変化をみると、暴露チェンバー内でカウントされた行動量は夜2時から朝6時にかけて大きなピークを示し、さらに14時と18時前後に小さな二峰性のピークを示した。すなわち暴露直後から早朝にかけての自発行動が最も著しく、次いで昼間の12時から14時の間と16時から18時の間の自発行動も著しいことを示している。(Fig.21)

一方クリーンチェンバーでは夜10時から夜中12時にかけて行動量が最も上昇し次いで朝6時から8時にかけて軽度上昇した、そして全体に暗期の方が行動量が上昇した。他に暴露チェンバーでみられる様な昼12時から18時にかけての行動量の上昇が認められた。(Fig.22)

次に行動量比の変化をみると朝6時ないしは8時にピークがみられ、トルエン暴露群はコントロール群に比してこの時間帯の行動量比が著しく上昇していることが示された。(Fig.23)

Fig.21からFig.23を整理し時間帯別に1時間あたりの行動量または行動量比で

表してみると、暴露時の暴露チェンバー内の行動量および行動量比の低下と暴露後10時間の上昇が認められた。このパターンは4日間有意な変化を示さなかった。(Fig.24からFig.26)

#### 8 トルエン連続暴露時における尿中代謝産物排泄量の変化

暴露開始後24時間までの尿を採取し尿中馬尿酸濃度と尿中o-クレゾール濃度を測定した。尿中馬尿酸排泄量は2日目に上昇し以降ほぼ一定の値をとり4日目の暴露終了後24時間から48時間目(post 1 day)の尿ではコントロール値の2.2倍を示した。(Fig.27)

一方尿中o-クレゾール排泄量は4日間ともほぼ一定値を示し、4日目の暴露終了後24時間から48時間目(post 1 day)にはほぼコントロール値の3.6倍まで低下を示した。(Fig.28)

#### IV 考察

##### 1 尿中o-クレゾール濃度を用いたシンナー乱用の証明

尿中代謝産物濃度を尿中クレアチニン濃度で尿量補正した値をシンナー乱用者と工場作業者とで比較した結果、両者の平均値に有意の差が認められた。

(Table.3, Fig.2, Fig.3)

1回尿では代謝産物の尿中排泄量が同じでも尿量によって濃度は異なる、本研究では尿量補正のために腎糸球体から一定速度で排泄され再吸収されないクレアチニンを用いて尿中クレアチニン濃度との比率で尿中代謝産物濃度を表した。しかしクレアチニン排泄量も日内変動や個人により僅かながら差があると考えられること、また馬尿酸やクレゾールはクレアチニンと異なり近位尿細管から排泄されることが考えられることから完全な尿量補正を行うのは不可能である。他に尿比重で補正する方法もあるがクレアチニンと同様に尿量を正確に反映しているとは言い難い。またトルエンの代謝産物の血中濃度について検討した報告もいまのところない上に本研究ではシンナー乱用者から血液を採取することもできなかった。

したがって、部分尿から尿中代謝産物排泄量を推定するには最善とは言えないが、尿中クレアチニン濃度による補正が広く行われていることから本実験においては尿中クレアチニン濃度による尿量補正が最も妥当と思われる。より正確な測定を行なうには蓄尿をさせて総排泄量を算出するか、一定時間内の排泄量を算出する必要があると考えられる。

シンナー乱用者の尿中o-クレゾール濃度が $7.31 \pm 4.94$  最低値1.46 それに対し工場作業者の尿中o-クレゾール濃度は $0.095 \pm 0.168$ 、最高値0.263 (単位: mg/g creatinine)と両者の判別は可能であった。 Woiwodeらは暴露チェンバー内で200ppm, 4時間暴露させたボランティアの暴露直後の尿中o-クレゾール濃度を $1.603 \pm 0.796 \text{ mg/l}$ と報告している<sup>47</sup>。 またRosaらは時間加重平均で $150 \text{ mg/m}^3$  (39.9ppm)のトルエンに暴露されている労働者の尿中o-クレゾール濃度を $445 \pm 172 \mu\text{g/g creatinine}$ と報告している<sup>32</sup>。これらの報告されたデータと比較してもシンナー乱用者と工場労働者のとりうる尿中o-クレゾール濃度との間にも検定法により有意差 ( $p < 0.001$ )を示した。シンナー乱用者において尿中o-クレゾール

濃度を測定した報告は少ないが、高橋らはシンナー乱用者の尿中o-クレゾール濃度を測定して、尿中o-クレゾール濃度が1.0mg/l以上の場合トルエン吸入の可能性が高いと報告している<sup>42</sup>。本研究およびこれらの報告より尿中o-クレゾール濃度が2.5 mg/g creatinine以上を示す場合は、トルエンに高濃度暴露されている作業でないしはシンナーを乱用している可能性が示唆される。

一方尿中馬尿酸濃度はシンナー乱用者が $9.76 \pm 6.80$  最低値2.23、それに対し工場作業者が $0.501 \pm 0.507$  最高値0.810（単位：g/g creatinine）と両者の判別は可能であった。そして工場労働者の尿中馬尿酸濃度についてWoiwodeらはトルエン200ppm 4時間暴露直後で $4.208 \pm 2.589$ g/l、Rosaらはトルエン150mg/m<sup>3</sup>（39.9 ppm）暴露で $1.46 \pm 0.43$ g/g creatinine と報告している<sup>47, 32</sup>。これら報告されたデータからシンナー乱用者と工場労働者との間にCochranのt検定法により有意の差（ $p < 0.001$ ）を認めたが、尿中o-クレゾール濃度の場合に比してWoiwodeらの前述の報告にあるように尿中馬尿酸濃度がかなり高い例もみられた。（Table.3, Fig.2）

## 2 シンナー乱用者におけるトルエン吸入量と尿中代謝産物との関係

シンナー乱用者の呼気・尿採取条件は様々であり、採取上の制約も多い。また医師受診例や剖検例など特殊例を除き血液の採取も困難である。

本研究ではトルエン暴露量を呼気中トルエン濃度で表した。呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関関係をみることにより、尿中o-クレゾール濃度がトルエンの暴露指標となりうるか検討した。

まず尿中馬尿酸濃度と尿中o-クレゾール濃度との関係をFig.4に示すと $r=0.56$ なる相関関係を得た。

次に採取条件がほぼ一定な検体5例のみを集めて、呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度（尿中クレアチニン濃度にて尿量補正のみおこなった。）との関係をみたところ、Fig.6に示すように $r=0.92$ と高い相関関係を得た。しかしながら例数が少ないためFig.6に示すような関係をシンナー乱用者全例にあてはめるのには疑問がある。そこで他のシンナー乱用者の呼気と尿に対しても実験方法で述べた補正方法を用いて、呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との関係を



Fig.8に示した。 Fig.8にある通り呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度とは正の相関関係をなし尿中o-クレゾール濃度は呼気中トルエン濃度の増加に伴い増加する傾向はある。しかしその相関関係は $r=0.54$ と高くないので、尿中o-クレゾール濃度から呼気中トルエン濃度すなわちトルエン暴露量を回帰直線の式から定量化することには問題があると考えられる。

尿中馬尿酸濃度についても同様な成績であった。すなわち呼気と尿の採取条件を揃えた5検体についてはFig.5の通り $r=0.68$ と比較的高い相関関係が得られているが、呼気トルエン濃度と尿中馬尿酸濃度を補正した図をFig.7に示すと $r=0.45$ と高い相関は得られなかった。

産業衛生の場で用いられるトルエンの暴露指標は一般に大気中のトルエン濃度あるいは終業直後に採取した尿による尿中馬尿酸濃度により評価される。工場内大気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関は尿中馬尿酸濃度との相関関係に比して低いという報告もあり、尿中o-クレゾール濃度が暴露指標となりうるかについては意見が分かれている。<sup>1,5,11,19,21,32,33</sup>

一方、Inoueらはトルエンの暴露量が増加すると尿中o-クレゾール濃度／尿中馬尿酸濃度比が増加することを動物実験の結果から報告している<sup>14</sup>。これらの報告からシンナー乱用者のようなトルエン高濃度暴露者ではトルエン暴露量に対して尿中o-クレゾール濃度の方がより鋭敏に反応すると考えられるので尿中o-クレゾール濃度はトルエンの良い暴露指標となりうるはずである。

本実験で呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関関係が低い理由として、トルエンを高濃度暴露させたとき、トルエン濃度に比例して尿中o-クレゾール濃度が直線的に上昇するか否か不明であることが第一にあげられる、この事についてヒトでの報告はない。つぎに尿と呼気の採取条件が一定していないことがある、Table.2にみられるようにトルエン吸入終了から尿採取までに要する時間もまちまちであるので実験方法に述べたような補正を試みた。しかしこれらの補正法のうち一般的な方法は尿中クレアチニン濃度による尿量補正のみである。呼気中トルエン濃度や尿中代謝産物濃度も全て補正計算なされた近似値であること、そして補正を必要としない安定したパラメータ（例えば大気中トルエン濃度）がないことがこれらの相関関係の低さに示されていると考えられる。

次に検出限界以下の例が出現した原因について考察してみると、これらの例は

いずれも呼気中トルエン濃度、尿中馬尿酸濃度、そして尿中o-クレゾール濃度とも検出限界以下あるいは極微量にしか検出されなかったことから、シンナーを実際にはわずかにしか吸入していなかったこと、吸入終了後検体採取までの時間が比較的長かったこと、呼気を十分に袋内に呼出していなかったこと、そして尿量が多く尿中代謝産物が希釈されてしまったことなどが挙げられるが明かな理由は不明である。

前述の呼気中トルエン濃度－尿中代謝産物濃度間の図には吸入時間に関しては考慮されていなかった。そこで呼気中トルエン濃度と吸入時間の積と尿中代謝産物濃度との関係をFig.9, Fig.10に示した。いずれも正の相関関係をなすが Fig7, とFig.8 に示した呼気中トルエン濃度－尿中代謝産物濃度に比してトルエン濃度・時間積－尿中代謝産物濃度の相関関係は低くなった。高橋はトルエン吸入時間が尿中馬尿酸濃度に与える影響について、ウサギを用いた実験で尿中馬尿酸の排泄時間に変化はあるが尿中馬尿酸最高濃度に変化はなかったと報告している<sup>42)</sup>が、シンナー乱用者の場合も尿中代謝産物濃度に影響を及ぼすのは吸入時間にかかわらず呼気中トルエン濃度であると考えられる、また同じ吸入時間でも連続的に吸入した時と断続的に吸入した時とでも差が生じうる。これらの理由により呼気中トルエン濃度－吸入時間積と尿中代謝産物濃度との相関関係は低くなったと考えられる。

### 3 ラットにおけるトルエン暴露量と尿中代謝産物濃排泄量との関係

シンナー乱用者では前述の様にトルエン吸入方法や呼気、尿採取条件が一定しないので、トルエン暴露量と尿中代謝産物濃度とを比較するのには様々な問題があった。そこで、ラットを用いて暴露実験をおこないシンナー乱用者の場合と比較した。

暴露実験にあたって、トルエンの暴露量と暴露時間の設定について考察してみる。シンナー乱用者は有機溶剤をビニール袋、空罐や空瓶に入れて吸入する例が多い。ビニール袋にトルエンを直接あるいはティッシュペーパーに浸して入れて袋内のトルエン濃度を測定すると 2000ppmから10000ppm前後までまちまちである、

また Table 1の調査用紙に記入された吸入時間も1時間以内が比較的多いが5分から5時間までの間に分布する、その上これらの間継続して吸入したとは限らない。この様にシンナー乱用者のシンナー吸引の状況をそのまま再現するのは困難であるがビニール袋内のトルエン濃度と Table 1の調査用紙に記された吸引時間また他の暴露実験に関する文献<sup>3, 14, 20, 37, 40</sup>を参考にすると、2時間暴露のときではトルエン暴露量は3000ppmまでが適当と考えられる。

24時間尿で尿中馬尿酸排泄量と尿中o-クレゾール排泄量との関係をFig.11に示すと $r=0.650$ と正の相関関係を示した。

尿中馬尿酸排泄量とチェンバー内トルエン濃度との関係についてみるとFig.12に示すように大気中トルエン濃度1000ppm以上になると尿中馬尿酸排泄量がトルエン濃度にかかわらずほぼ一定あるいは僅かな上昇にとどまった。一方尿中o-クレゾール排泄量はFig.13に示されるように  $r=0.688$ と正の相関関係を示し、尿中o-クレゾール排泄量が大気中トルエン濃度に依存して変化する傾向を示した。すなわちトルエン暴露量が大きい時は、尿中o-クレゾール排泄量の方がトルエン暴露量を鋭敏に反映しているため尿中馬尿酸排泄量よりも良い暴露指標となると考えられる。

トルエン暴露濃度の上昇にしたがって尿中馬尿酸排泄量が上昇しなくなるのは Amselらが報告する<sup>2</sup>ように馬尿酸に至る代謝経路が飽和することが考えられるがInoueらはラットの実験で、大気中トルエン濃度が500ppm～3500ppmの時尿中o-クレゾール濃度／尿中馬尿酸濃度比が上昇する理由についてトルエンの構造の中心となるベンゼン環の酸化はメチル基の側鎖の酸化に比して基質であるトルエンを多量に必要とするためであろうと報告している<sup>14</sup>。

また大気中、呼気中そして血中トルエン濃度との間には低濃度暴露例では互いに相関関係を認める<sup>5, 53</sup>が、高濃度暴露時には大気中トルエン濃度と血中トルエン濃度すなわち吸収量とは必ずしも平行的に変化するとは限らず、大気中濃度または血中濃度の増加に伴ってトルエンの体内への吸収は低下し尿中馬尿酸排泄量が増加しないことも考えられる。そしてトルエンの体内吸収の低下により尿中o-クレゾール排泄量の増加もトルエン暴露量の増加に比例しなくなってくると考えられ実際 Fig.8 では大気中トルエン濃度2500ppm以上では尿中o-クレゾール排泄量の増加の割合は低くなっている。したがって尿中o-クレゾール濃度もある一定

以上トルエンの暴露量が増加すると正確に暴露量を反映しなくなってくると考えられる。

次に本研究ではトルエン暴露量と尿中代謝産物濃度および排泄量との関係に1次回帰をあてはめているがInoueら<sup>14</sup>や、Campbell<sup>53</sup>らは指数関数で回帰させている。しかし本研究のデータのトルエン濃度を対数で表し指数関数で回帰させるとFig.13の呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール排泄量との相関係数は $r=0.59$ 、またFig.8のシンナー乱用者における呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関係数も $r=0.40$ といずれも高い相関は得られなかった。この理由として肺胞から体内に吸収されるトルエン量がトルエン濃度が高くなると平行して上昇しないこと、またシンナー乱用者の例では多くの補正式を用いているためトルエンとその代謝産物との関係を直接には表していないことが考えられる。

#### 4 シンナー乱用者の中毒症状と呼気中トルエン濃度または尿中代謝産物濃度との比較

シンナー等の有機溶剤の中毒症状については多くの成書で記載があるが、急性症状は麻酔作用が基本にあり、慢性症状には多彩な精神神経症状や臓器障害がある。

本研究ではシンナー乱用者を補導した警察官でも判断が容易と考えられる「体のふらつき」「手足のふるえ」あるいは幻覚・妄想の認められる例を「有症状群」とし、呼気中のシンナー臭以外には症状の認められなかった例を「無症状群」とし2群にわけて、2群間で呼気中トルエン濃度、尿中o-クレゾール濃度、尿中馬尿酸濃度を比較した。

「有症状群」と「無症状群」の2群の呼気中トルエン濃度、尿中馬尿酸濃度、尿中o-クレゾール濃度いずれについてもt検定にて平均値の有意差を検定したが、両群間に有意差はなかった。(Fig.14~Fig.16)

一般にトルエンによる臨床症状と暴露量を比較するときは大気中トルエン濃度あるいは血中トルエン濃度を測定している。また岡本がシンナー乱用者の臨床症状を「無症状」「言語不明瞭」「歩行障害」の3段階にわけ尿中トルエン濃度と

の比較を試みている<sup>26</sup>。

中毒症状は個体差が常にありトルエン暴露量により厳密に区別するのは困難である。小田らは、有機溶剤の酩酊は浮動的であり吸入を中止すれば10分位で症状が軽快してしまう、また長期連用の結果生ずる神経症状は禁断現象によるものもあり必ずしも一回の酩酊の深度とは相関しない、さらに覚醒剤と異なり初回吸入時から幻覚が生ずる場合があると報告している<sup>27</sup>。このことより補導時既に酩酊状態は消失していた例や、禁断症状に基くためトルエン吸入量に無関係に症状が出現していた例もあったものと考えられる。さらに、前述した通り呼気や尿の採取条件の差も無視できない。

シンナー乱用者が吸入するのはトルエン純品のこともあれば他の有機溶剤が混合した製品のこともある。しかし対象となったシンナー乱用者の呼気を分析しても、トルエン以外の有機溶剤はトルエン濃度の5%以下しか含まれておらず、トルエン以外の有機溶剤の影響は少ないと考えた。

## 5 トルエン1回暴露時におけるラットの行動量の変化

大気中トルエン濃度300ppm～3000ppmの範囲で6段階の濃度を2時間暴露したラットの行動量比を測定したところ300ppmでコントロールより46%の行動量比の増加を認め、500ppmから2000ppmまでの濃度範囲では行動量比はコントロールよりもやや高値の状態ではほぼ一定を保った、2500ppm以上では行動量比は濃度に依存して著しく減少する。2500ppm以上の行動量比の減少はトルエンの麻酔作用による行動抑制と考えられる。300ppmではトルエンによる興奮作用によって行動亢進が生じ、500ppm～2000ppmの間でも軽度の興奮状態が続いたと考えられる。

有機溶剤暴露による行動影響に関する動物実験では学習行動の変化を対象とする報告が多い。岸らはラットの条件回避行動を指標としたトルエン暴露の影響として、125ppmから既に有効回避率の有意の減少が認められ1000ppm以上で刺激に対する反応数の増加が認められたと報告している<sup>28</sup>。

このように一般に、学習行動の変化についてみると、高次行動はトルエン暴露量上昇とともに減少していくが総行動量は増加することが多い。これらは訓練により習慣づけられた行動であり本研究のような自発行動とは意味が異なる。鈴木

らはマウス用自発行動測定装置を用いてベンゼンを暴露し自発行動を測定しているが暴露中の行動変化については言及していない<sup>37</sup>。シンナー乱用者がシンナー吸入中に認められる症状には幻覚妄想等の脳の高次機能に基づく症状もあるが、多く認められる症状は動作の緩慢などの麻酔作用による高次行動をも含めた自発行動全体の低下である。したがって本研究のようにトルエン暴露中の自発行動を測定することも意味のあることと考えられる。実際トルエン暴露量が増加すれば行動量が減少する本研究の結果はシンナー乱用者の行動の低下と一致するものと考えられる。

## 6 トルエン一回暴露時におけるラットの行動比と尿中代謝産物排泄量の変化

各濃度のトルエンを暴露した時の行動量比の変化と尿中代謝産物排泄量変化とを比較した、すなわちFig.17とFig.12およびFig.13とを対応させ行動量と尿中代謝産物排泄量との関係をFig.18とFig.19に示した。

前述の通り尿中馬尿酸排泄量の場合は大気中トルエン濃度が500ppm以上になると暴露濃度が上昇するにもかかわらずほぼ一定になるため、2000ppm以上の行動量の変化にほとんど相関関係を示さない。したがって行動量比の変化と尿中馬尿酸排泄量との関係を示したFig.18では $r=-0.51$ とo-クレゾールの場合に比べて高い相関関係は得られなかった。

一方尿中o-クレゾール排泄量の場合は大気中トルエン濃度に依存し変化していく。しかし行動量比の著しい減少は2500ppm以上の濃度にしかみられない。この理由はトルエンの気中濃度がある暴露量以上にならないければ、運動中枢が反応して行動量に変化をもたらさないためと考えられる。

行動量比と尿中o-クレゾール排泄量との関係をFig.19に示すと $r=-0.703$ と高い相関関係を示した。

またトルエンからクレゾールにいたる代謝経路中の中間代謝物のエポキシトルエンも行動の変化に関与している可能性もある。Jerinaらはエポキサイド (epoxide) が芳香族炭水化物の細胞毒性や癌原性の最も基本的物質であると報告している<sup>18</sup>。行動量比の変化と尿中o-クレゾール排泄量の変化とが高い相関関係を示し、さらに Jerinaらが報告するエポキサイド (epoxide) の関与があるとする、

尿中o-クレゾール排泄量はトルエン暴露による行動の変化を評価する指標として意味をもつと考えられる。

シンナー乱用者の場合、前述5（24頁）で述べたように症状の発現が複雑であるので本実験の結果をそのまま当てはめることはできないが、急性中毒症状の発現には尿中o-クレゾール濃度なんらかの指標となる可能性はある。

## 7 トルエン連続暴露時におけるラットの行動量比の変化

### （1） 3000ppm、1日 2時間、4日間間欠暴露時の行動量比の変動

同じラットに3000ppmを毎日夜10時より12 時までの2 時間、4日間間欠的に暴露した場合の行動量比はFig. 20に示すように2日目と4日目ではコントロールに比べて行動量比が著しく減少し、1日目と3日目は軽度減少にとどまっている。この様な規則性をもった経日変動をおこす明らかな理由は不明である。しかしトルエンと同様に中枢神経を攻撃する鉛を投与したラットの行動量に経時的変動がみられていたという報告<sup>35</sup>もあることから、トルエン暴露ラットの経時変動は中枢神経に何らかの影響を与えている可能性も考えられるが更に検討する必要がある。

### （2） 24時間の行動量比の変化

前述の様に暴露時の行動量比のみではトルエンによる行動の変化全体をとらえるのは困難なため24時間の行動量について検討した。

まずFig. 22に示すようにクリーンチェンバー（コントロール）における変化についてみると、24時間内で4 峰性のピークを形成するがピークの高さ（行動量）とピークを形成する時間帯には2時間前後のズレがある。例えば1日のうち1番行動量が多いのは1・2・4日目が22:00～0:00 の間で3日目は12:00～14:00 の間にある、そして3日目は0:00～2:00 の間に第2のピークがある。そして全体としては4日間とも明期と比べて18:00から翌朝6:00にかけての暗期の方が行動量が増加する日内変動を認められ、下條らも同様の報告をしている<sup>36</sup>。

次に暴露チェンバーの行動量 (Fig. 21) についてクリーンチェンバーの行動量との比較を試みた。4 日間とも12:00~22:00 の間の行動量のパターンはクリーンチェンバー内の行動量の変化とほぼ一致している。しかし1日の行動量のピークは暴露直後の0:00~6:00 にかけて認められ22:00~0:00 (暴露時)の間は行動量が減少している。この傾向を行動量比としてみるとFig. 23に示す通りになる。

これら暴露チェンバーにみられた変化の特徴はトルエン暴露による行動抑制と暴露後の行動亢進による変化であると考えられる。これらの変化は持続時間が短く、24時間後の暴露時にほとんど影響を残していない。これはトルエンの代謝速度の速いこととシンナー乱用者の中毒症状の消失の速さに関連づけられると考えられる。

暴露時の行動抑制、暴露後の行動亢進そして暴露前の状態を行動量比と2つのチェンバーの行動量を時間帯別にして示すとFig. 24~26 になる。

鈴木らはマウス用自発行動測定装置を用いてベンゼンを暴露し自発行動量を測定しているが、4000ppmを1日に1時間3日間間欠暴露の結果、暴露後1時間~3時間までの間に行動量の増加が有意に認められたのは3日目のみであり、またトルエンとキシレンを同条件で暴露すると暴露直後行動量の上昇が認められたと報告している<sup>37, 39</sup>。さらにAritoらはトルエンを900ppm~2700ppm 1日に8時間ずつ3週間間欠暴露し脳波をとり睡眠パターンに変化があったことを報告している<sup>3</sup>。

これらの報告のように有機溶剤の種類の違いによっても行動の変化は様々であり、また測定する行動の内容も多岐にわたっているために本研究の結果をこれらの報告と直接比較することはできないが、トルエン高濃度暴露例での行動変化の特徴は暴露直後の一過性の興奮状態とその間の高次な学習行動の抑制であると考えられる。

## 8 トルエン連続暴露時におけるラットの尿中代謝産物24時間排泄量の変化

行動量を測定した時と同じ条件で24時間尿中馬尿酸排泄量と尿中o-クレゾール排泄量の4日間の変化を示した。(Fig. 27, Fig. 28)

尿中馬尿酸排泄量は2日目に上昇を認めた後ほぼ一定を保ち暴露後1日目にはコントロール値の2.2倍まで戻った。一方尿中o-クレゾール排泄量は4日間ともほ



ば一定あるいは軽度上昇傾向をみせ暴露後1日目にはコントロール値の3.6倍まで戻った。いずれも暴露後1日目にもコントロール値より多く検出された、しかしトルエンの代謝は血中半減期は21時間と速く<sup>6</sup>、大部分は24時間以内に排泄されてしまい、尿中代謝産物濃度は4日間ともほぼ一定値をとったと考えられる。

トルエンの代謝は非常に速いため1日2時間程度の4日間連日暴露では行動や代謝のパターンにほとんど変化をおよぼさなかったと考えられる。

## V 結論

1. トルエンの尿中代謝産物であるo-クレゾールは工場労働者と比較してシンナー乱用者の尿で有意に高値を示し尿中o-クレゾール濃度 2.5 mg/g クレアチン（尿中クレアチニン濃度による尿量補正值）以上ではトルエンを高濃度吸入したと推定された。
2. シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との間には正の相関関係を認めたがばらつきも多く尿中o-クレゾール濃度から呼気中トルエン濃度を正確に定量するのには問題があると考えられた。このばらつきの原因として呼気や尿の採取条件が一定していないことが考えられた。

さらにシンナー吸入時間を考慮に入れても呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との相関関係は高くならなかった。
3. ラットにトルエンを1回暴露させた時尿中馬尿酸24時間排泄量が大気中トルエン濃度 1000ppm以上でわずかな変化しかみせないのとは異なり尿中o-クレゾール24時間排泄量はトルエン暴露量に依存して変化することが示された。一方自発行動量を測定すると 300ppmで自発行動の亢進がそして2000ppm以上で抑制が顕著に認められた。さらに自発行動量と尿中o-クレゾール24時間排泄量との関係は比較的高い負の相関関係を示しトルエン高濃度暴露時には尿中o-クレゾール24時間排泄量から自発行動量を推定可能であると考えられた。
4. ラットに毎日2時間ずつトルエンを3000ppm 1日2時間4日間間欠暴露すると、その行動は4日間ほぼ同じパターンを示し、暴露時の行動抑制と暴露終了直後の行動亢進を認めた。一方尿中o-クレゾール24時間排泄量も4日間ほぼ同じ値を示した。
5. 以上の結果から尿中o-クレゾール濃度はトルエン高濃度吸入時の良い暴露指標となり得るが、吸入終了時から尿採取までの時間を一定にし、なおかつその間排尿させないように留意する必要があると考えられた。

## VI 謝辞

本研究の全般にわたってご指導下さった指導教官の三澤章吾教授に心から御礼申し上げます。また、本研究の方向性、思考方法および生化学的実験の手法をご指導下さった田中栄之介講師に深謝申し上げます。実験動物運動量測定装置等の実験器具をお借し下さりなおかつ動物実験の方法、データの解析方法等についてご指導下さりまた参考文献の提供をしていただいた山口誠哉教授、下條信弘助教授、佐野憲一助手に心から感謝いたします。有害物質暴露装置をお借し下さった藤木素土教授に深く御礼申し上げます。有機溶剤乱用者の精神衛生学的研究方法についてご助言いただいた小田晋教授に心からなる謝意を表します。

さらに本研究のヒントを与えて下さった東北大学池田正之教授、行動実験について参考文献等を提供していただいた筑波大学心理学系岩崎庸男助教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の検体提供にご協力いただいた茨城県警察本部山内不二男鑑識課長はじめ各警察署防犯担当の警察官の皆様、松下電工石岡工場健康管理室大和田ひで子保健婦に深甚な感謝を表します。

そして本研究にあたり始終励ましていただいた原田勝二助教授、石川詔雄講師針原伸二助手、中村貴子技官、清澤智晴先生、田谷有子氏に感謝いたします。

VII 参考文献

- 1 J. Angerer: Occupational Chronic Exposure to Organic Solvents.—VII. Metabolism of Toluene in Man. International Archives of Occupational and Environmental Health, 43:63-67, 1979
- 2 L.P. Amsel, and G. Levy: Drug Biotransformation interactions in man. II A Pharmacokinetic study of the simultaneous conjugation of benzoic and salicylic acids with glycine. Journal of Pharmaceutical Science, 58: 321-326, 1979
- 3 H. Arito, H. Tsuruta, and M. Oguri: Changes in sleep and wakefulness following single and repeated exposures to toluene vapor in rats. Archives of Toxicology, 62:76-80, 1988
- 4 K. Bergman: Application and Results of Whole-body Autoradiography to Distribution Studies of Organic Solvents. Critical Review Toxicology, 12:59-118, 1983
- 5 P. Apostoli, F. Brugnone, L. Perbellini, V. Cocheo, M.L. bellomo, and R. Silverstri: Biomonitoring of Occupational Toluene Exposure. International Archives of Occupational and Environmental Health, 50:153-168, 1982
- 6 F. Brugnone, L. Perbellini, P. Apostoli, M. Locatelli, and P. Mariotto: Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. International Archives of Occupational and Environmental Health, 53:157-165, 1983

- 7 M.D. Øssing, J.B. Aelum, S.H. Hansen, G.R. Lundqvist, and N.T. Andersen:  
Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 40: 470-473, 1983
- 8 A. Escobar, and C. Aruffo: Chronic thinner intoxication; clinico-pathologic report of a human case. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 43:986-994, 1980
- 9 福井巳芳、熊岡熙、伊東半次郎、谷口春雄、岡田文：裁判化学，第2版（廣川書店）：88-91, 1972
- 10 N. Fukuie, and T. Aoki: Detection of Toluene as one of the Thinner Components in a Putrified Cadaver. *犯罪学雑誌*, 46:206 -209, 1980
- 11 K. Hasegawa, S. Shiojima, A. Koizumi, and M. Ikeda: Hippuric Acid and o-Cresol in the Urine of Workers Exposed to Toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 52:197- 208, 1983
- 12 M.D. King, R.E. Day, J.S. Oliver, M. Lush, and J.M. Watson: Solvent encephalopathy. *British Medical Journal*, 283: 663-665, 1981
- 13 法務省法務総合研究所：犯罪白書（昭和63年版），40-41頁，1988
- 14 O. Inoue, K. Seiji, N. Ishihara, M. Kumai, and M. Ikeda: Increased o- and p-Cresol / Hippuric Acid Ratios in the Urine of Four Strains of Rat Exposed to Toluene at Thousands-ppm Levels. *Toxicology Letters*, 23 249-257, 1984

- 15 井上修、清治和則、石原信夫、池田正之： 第57回日本産業衛生学会、第36回日本産業医協議会 講演集, 186-187, 1984
- 16 井上 俊ら： わが国における工業用有機溶剤使用の実態に関する調査研究. 産業医学, 26:518-538, 1984
- 17 石沢不二雄、笹川薫、益子賢蔵： 呼気中シンナーの検出について. 労働科学, 54:475-480, 1978
- 18 D.M.Jerina, and J.W.Daly: Arene Oxides; A New Aspect of Drug Metabolism. Science, 185: 573-582, 1974
- 19 R.Andersson, A.Carlsson, M.B.Nordqvist, and J.Sollenberg: Urinary excretion of hippuric acid and o-cresol after laboratory exposure of humans to toluene. International Archives of Occupational and Environmental Health, 53:101-108, 1983
- 20 岸玲子、原渕泉、池田聰子、三宅浩次： ラットの条件回避行動を指標としたトルエン暴露影響の評価. 産業医学、28:101-113, 1986
- 21 K.Kono, Y.Yoshida, H.Yamagata, M.Watanabe, Y.Takeda, M.Murao, K.Doi, and M.Takatsu: Urinary Excretion of Cresol as an Indicator for Occupational Toluene Exposure. Industrial Health, 23:37-45, 1985
- 22 S.Laham: Metabolism of Industrial Solvents. Industrial Medicine, 39: 237- 240, 1970
- 23 的場梁次、船橋ますみ、藤谷登、阿部孝、野木裕之、四方一郎： トルエン吸入後の一急死例. 日本法医学雑誌、 41:438-441, 1987

- 24 THE MERCK INDEX NINTH EDITION( MERCK & CO.,INC), p.9226, 1976
- 25 三浦四郎衛： 有機溶剤中毒の症候。 精神科MOOK一覽せい剤・有機溶剤中毒 (金原出版), 52-57,1982
- 26 E.T.O'Brien, W.B.Yeoman, J.A.E.Hobby: Hepatorenal Damage from Toluene in a "Glue Sniffer". British Medical Journal, 2:29-30,1971
- 27 小田晋：精神疾患へのアプローチ(11) 薬剤等による精神障害. 日本医事新報, No.3107: 142-143, 1983
- 28 岡本克夫：有機溶剤中毒に関する法医学的研究 シンナー等乱用者の尿中トルエンの証明および、その濃度と臨床症状との関係. 犯罪学雑誌、47: 60-74, 1981
- 29 大木博、酒井賢一郎、池本卯典、向山明孝、鈴木英子、瀬田季茂、向山レイ、北浜睦夫：シンナー等、有機溶剤製品の吸引による死亡の原因に関する研究(第1報)ー シンナーの化学成分とガスクロマトグラフによる分析法について. 科警研報告、 24:173-180, 1971
- 30 向山明孝、池本卯典、酒井賢一郎、大木博、鈴木英子、向山レイ、瀬田季茂、北浜睦夫： シンナー等、有機溶剤製品の吸引による死亡の原因に関する研究 (第3報)ー トルエン、ベンゼン、キシレン吸入による生体の影響について. 科警研報告、 25:151-159, 1972
- 31 R.Patel, and J.Benjamin: Renal Disease Associated With Toluene Inhalation. Clinical Toxicology, 24:213-223,1986
- 32 E.De Rosa, F.Brugnone, G.B.Bartolucci, L.Perbellini, M.L.Bellomo, G.P. Gori, M.Sigon, and P.Chiesura Corona: The validity of urinary

- metabolites as indicators of low exposures to toluene. International Archives of Occupational and Environmental Health, 56:135-145,1985
- 33 E.De Rosa, G.B.Bartolucci, and M.Sigon, :Hippuric Acid and o-Cresol as Biological Indicators of Occupational Exposure to Toluene. American Journal of Industrial Medicine, 11:529-537,1987
- 34 島津製作所：島津製作所高速液体クロマトグラフ 応用データ集 改訂版，60頁 1986
- 35 下條信弘、浅野信久、山口誠哉：低濃度鉛暴露新生仔ラットの自発行動量と体内蓄積．日本衛生学雑誌、38:797-805,1983
- 36 下條信弘、佐野憲一、渡辺博且、山口誠哉：ラットの自発行動に与えるメチル水銀の影響．日本衛生学雑誌、41:800-806,1986
- 37 鈴木秀吉：有機溶剤ガス暴露後のマウスの自発行動量，第51回日本産業衛生学会講演要旨集、454,1978
- 38 須原哲也、清水貴子、砂田芳秀、西村嘉郎：トルエン吸引により遠位尿管アシドーシスを呈した1例．日本内科学会雑誌、77:1452-1453, 1988
- 39 鈴木秀吉：主な有機溶剤中毒およびその研究の史的概観．福島医学雑誌，36 :83- 90,1986
- 40 高橋節典： 有機溶剤の法医中毒学的研究 第2報 Toluene吸入後の尿中馬尿酸濃度とTolueneの体内分布の変動．日本法医学雑誌、36:344-355, 1982



- 41 高橋節典、松原和夫、福井有公：有機溶剤濫用の概況とその有害性。犯罪学雑誌、 50:185-195, 1984
- 42 高橋節典、浜久美子、間瀬田千香暁、田部浩一、赤根敦、福井有公：トルエン吸引の証明法—尿中馬尿酸—クレゾール類比による検討。第71次日本法医学会総会講演要旨集、 1987
- 43 H.Veulemans and R.Masschlein: Experimental Human Exposure to Toluene III;Urinary Hippuric Acid Excretion as a Measure of Individual Solvent Uptake. International Archives of Occupational and Environmental Health, 43:53-62, 1979
- 44 WHO: Toluene — Environmental Health Criteria 52, 49-51,1985
- 45 WHO: Toluene — Environmental Health Criteria 52, 83-100,1985
- 46 W.Woiwode, R.Wodarz, K.Drysch, and H.Weichardt: Metabolism of Toluene in Man: Gas-chromatographic Determination of o-,m-,and p-Cresol in Urine. Archives of Toxicology, 43:93-98, 1979
- 47 W.Woiwode, and K.Drysch: Experimental exposure to toluene: further consideration of cresol formation in man. British Journal of Industrial Medicine, 38:194-197, 1981
- 48 山崎健太郎、田中栄之介、三澤章吾：尿中クレゾール類を用いたトルエン暴露の評価法について。日本法医学雑誌（第72次日本法医学学会総会講演要旨） 42(supplement):171, 1988
- 49 K.Yamazaki, E.Tanaka, and S.Misawa: The Possibility of Urinary

Ortho-Cresol As an Indicator of Toluene Inhalation for Glue-sniffers. Proceedings of The International Congress on Forensic Sciences. pp95,1988

- 50 横井晋、福田稔： 中毒性精神障害の臨床ーシンナー等薬剤中毒ー。 日本医事新報, No.2738: 9-14, 1976
- 51 L.D.Pagnotto, and L.M.Lieberman: Urinary Hippuric Acid Excretion as an Index of Toluene Exposure. American Industrial Hygiene Association Journal, 28:129-134, 1967
- 52 スネデカー、コ克蘭著 畑村又好、奥野忠一、津村善郎 共訳：  
統計学的方法（原書第6版） 岩波書店、110～112 頁、1972
- 53 L.Campbell, D.M.Marsh, and H.K.Wilson: Towards a Biological Monitoring Strategy for Toluene. Annals of Occupational Hygiene, 31: 121-133, 1987

Table 1

## シンナー乱用者調査用紙

※ ( ) 内は該当する文字を○で囲んでください。

取扱署 採取者氏名  
採取日 昭和 年 月 日  
シンナー吸入時間 月 日 午 時 分より 午 時 分まで  
呼気採取時刻 月 日 午 時 分  
尿採取時刻 月 日 午 時 分  
採取場所(屋外、 屋内)

### A, 採取時の乱用者の状態

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| (1) 精神状態   | (2) 身体の状態               |
| a 呼名等の外からの反応に対して<br>(正常な対応をする、やや反応が鈍い、<br>わずかに反応をする、反応しない) | a 倦怠感 (有、 無)            |
| b 動作 (正常、緩慢である、わずかに体を動かす<br>体を動かさない)                       | b 頭痛 (有、 無)             |
| c 興奮状態(有、 無)   | c 吐気 (有、 無)             |
| d 記憶障害(有、 無)   | d 手足の振るえ(有、 無)          |
| e 不安を訴える(有、 無)   | e 手足の脱力(有、 無)           |
| f 見えないはずのものが見える(有、 無)                                      | f 呼吸困難(有、 無)            |
| g 聴こえないはずのものが聴こえる(有、 無)                                    | g 歩き方がふらついている<br>(有、 無) |
| h 匂わないはずのものが匂う(有、 無)                                       | i 呼気中のシンナー臭<br>(有、 無)   |
| i. 意味不明の事を話している(有、 無)                                      |                         |

### B 乱用者の概要

- (1) 乱用歴 (初回、 乱用 年)  
(2) 今までにかかったことのある病気あるいは現在かかっている病気  
または中毒の経験

### C その他の特記事項

table 2

シンナー吸入終了時より 尿採取までに要した時間			件数
	15分以下		2
15分より	30分以下		4
30分より	45分以下		2
45分より	1時間以下		2
1時間より	1時間15分以下		1
1時間15分より	1時間30分以下		3
1時間30分より	1時間45分以下		3
1時間45分より	2時間以下		4
2時間より	2時間15分以下		2
2時間15分より	2時間30分以下		3
2時間30分より	2時間45分以下		1
2時間45分より	3時間以下		0
3時間より	3時間30分以下		2
3時間30分より	4時間以下		1
4時間より	5時間以下		0
5時間より	6時間以下		4
6時間より	7時間以下		0
7時間より	8時間以下		0
8時間より	9時間以下		3
不明			2
合計			39

Table 3

Common mean values for toluene in blood and expiratory air  
and urinary metabolites.

	Non Glue-sniffers mean $\pm$ S.D.	Industrial Workers mean $\pm$ S.D.	Glue-sniffers mean $\pm$ S.D.
Number of data	13	32	27
Blood Toluene ( $\mu$ g/ml)	no data	0.81 $\pm$ 1.28	no data
Toluene in Expiratory Air (ppm)	not detected	0.22 $\pm$ 0.33	526.9 $\pm$ 402.5
Hippuric Acid in Urine (g/g Creatinine)	0.090 $\pm$ 0.093	0.501 $\pm$ 0.507	9.76 $\pm$ 6.80
o-Cresol in Urine (mg/g Creatinine)	0.016 $\pm$ 0.056	0.095 $\pm$ 0.168	7.31 $\pm$ 4.94

S.D. : standard deviation

( Also see Fig.2 and Fig.3 )

Table 4

シンナー乱用者調査用紙に認められた乱用者の補導時の症状

全回収数 38例 ( )内は全回収数に対する割合 (%)

呼名等に対する反応が鈍い または 動作が緩慢	7	(18.4)
興奮状態	1	(2.6)
記憶障害	2	(5.3)
見えないはずのものが見える	2	(5.3)
聴こえないはずのものが聴こえる	1	(2.6)
匂わないはずのものが匂う	1	(2.6)
倦怠感	8	(21.1)
頭痛	1	(2.6)
吐気	3	(7.9)
手足の振るえ	3	(7.9)
手足の脱力	3	(7.9)
歩き方がふらつく	7	(18.4)
呼気中のシンナー臭	24	(63.2)

Fig. 1 トルエンの代謝経路

Fig.1

# Metabolism of Toluene

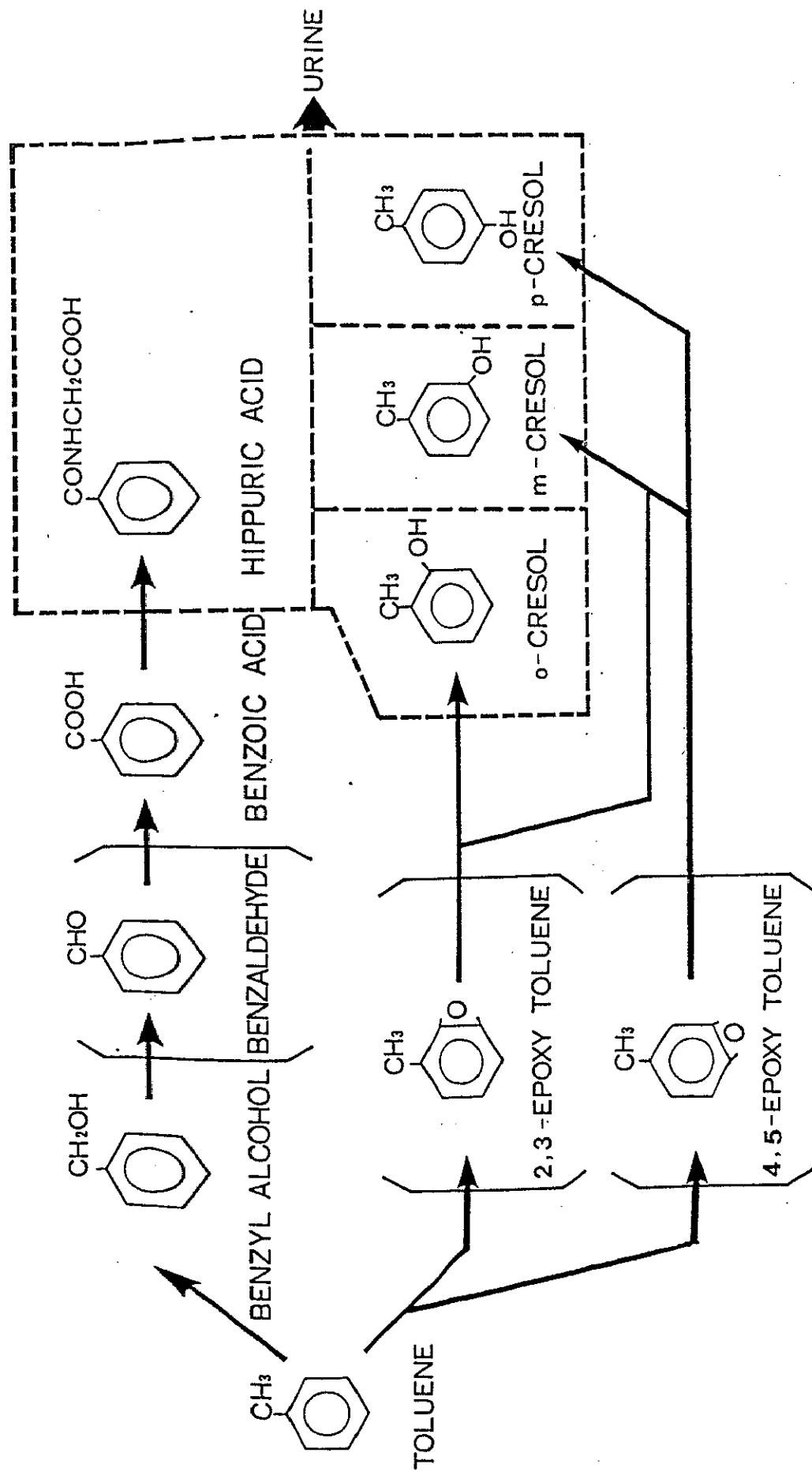




Fig. 2 トルエン非暴露者、工場作業者、そして  
シンナー乱用者間での尿中馬尿酸濃度の比較 (Table 3) 参照

シンナー乱用者は昭和62年6月27日から昭和63年6月5日の間に集められた32例のうち尿または呼気検体の得られなかった5例を除いた27例について尿中馬尿酸濃度を求めた。

各群間に有意差を認めた。尿中馬尿酸濃度は尿中クレアチニン濃度で尿量補正した。

Fig.2

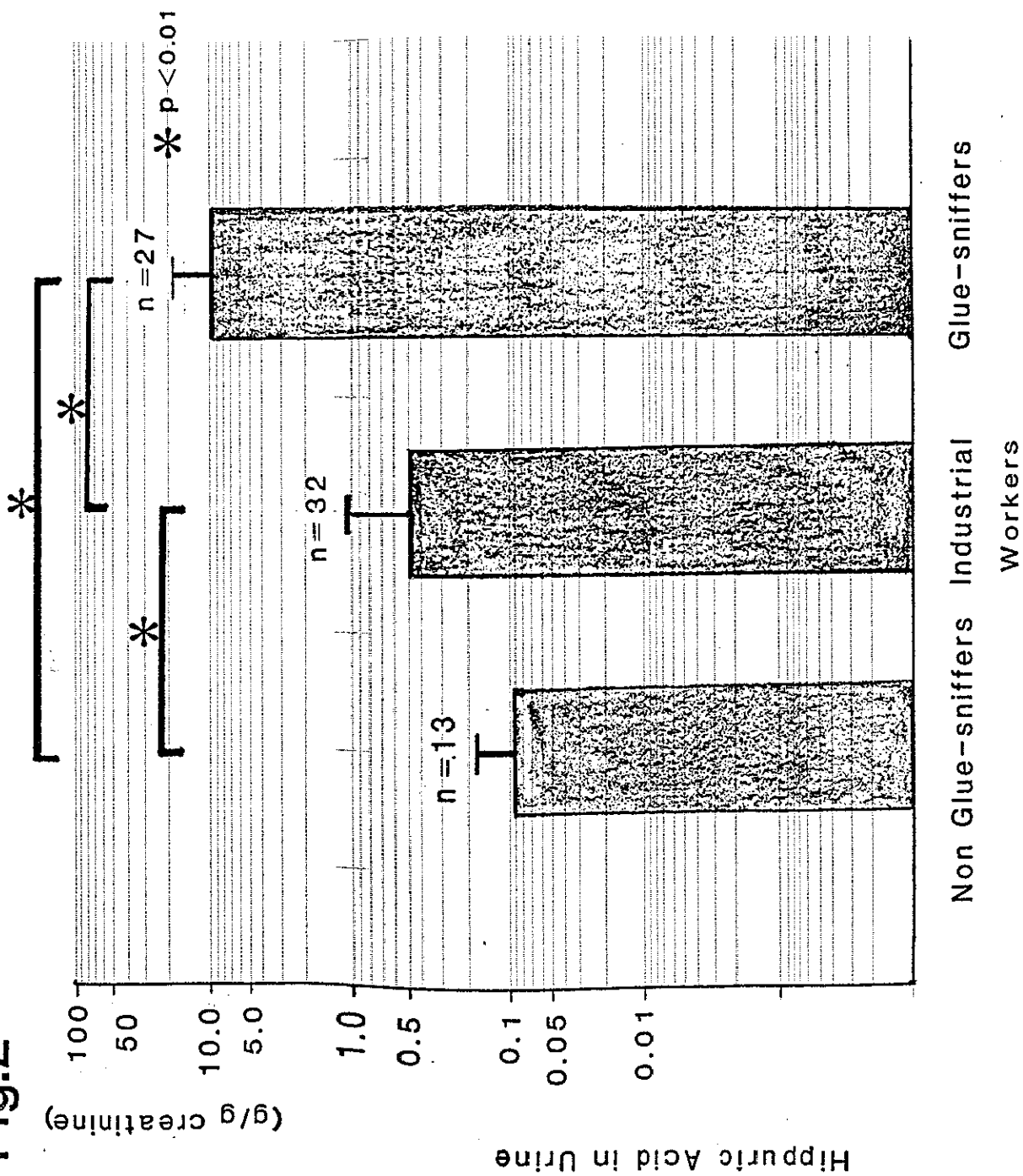


Fig. 3 トルエン非暴露者、工場作業者、そしてシンナー乱用者  
間の尿中o-クレゾール濃度の比較 (Table 3) 参照

各群間に有意の差を認めた。尿中o-クレゾール濃度は尿中クレアチニン濃度で尿量補正した。

シンナー乱用者については Fig.2と同様に27例について尿中o-クレゾール濃度を測定した。

Fig.3

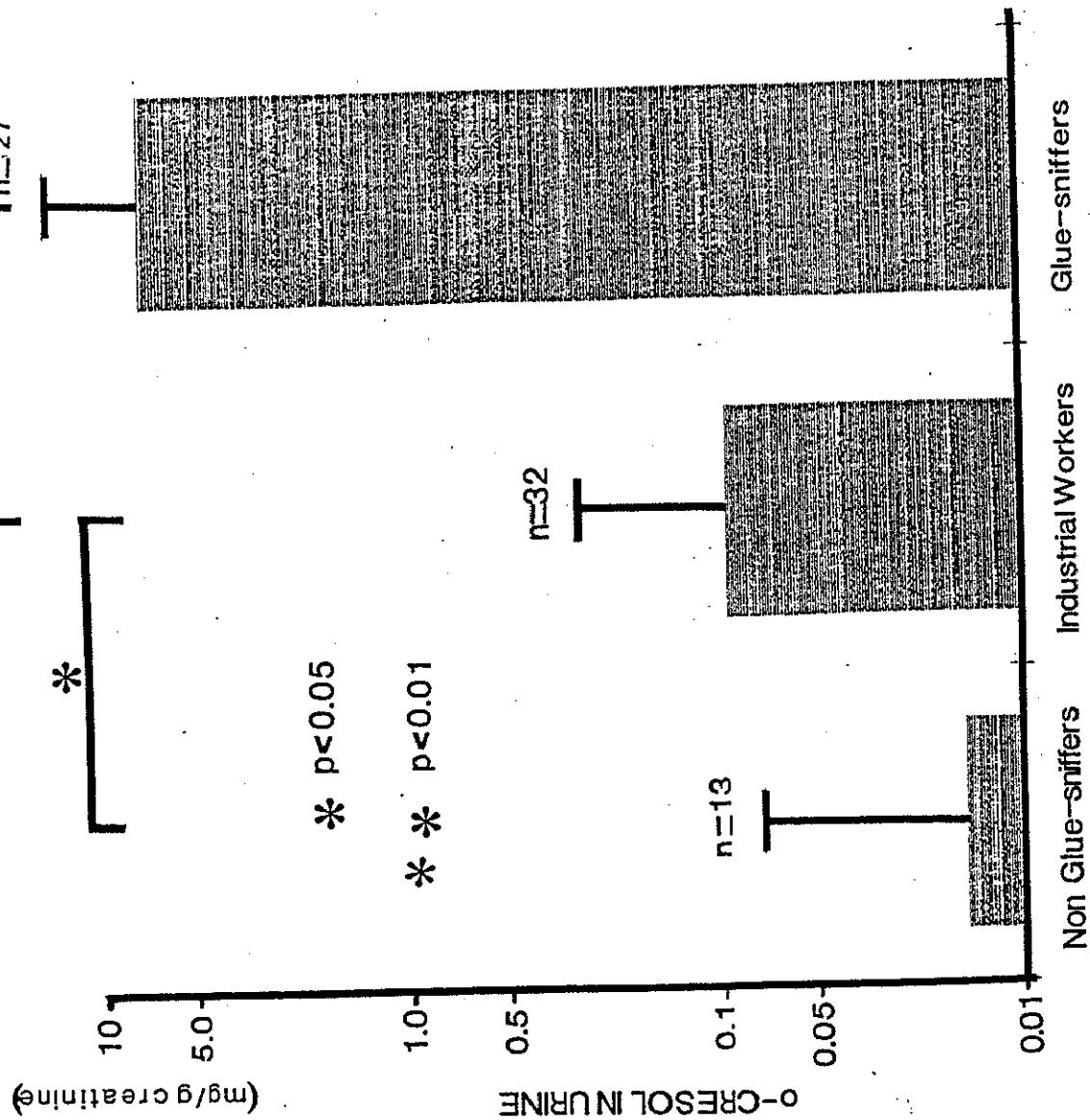


Fig. 4 シンナー乱用者の尿中馬尿酸濃度と尿中o-クレゾール濃度の関係

昭和62年6月27日から昭和63年9月13日までの間に補導したシンナー乱用者39例中、呼気または尿が採取できなかった5例とシンナー吸入終了から検体採取までに要した時間が不明であるかその間に排尿をしてしまった6例（内2例は両者の重複例）を除いた30例について尿中馬尿酸濃度と尿中o-クレゾール濃度を測定した。

Fig.4

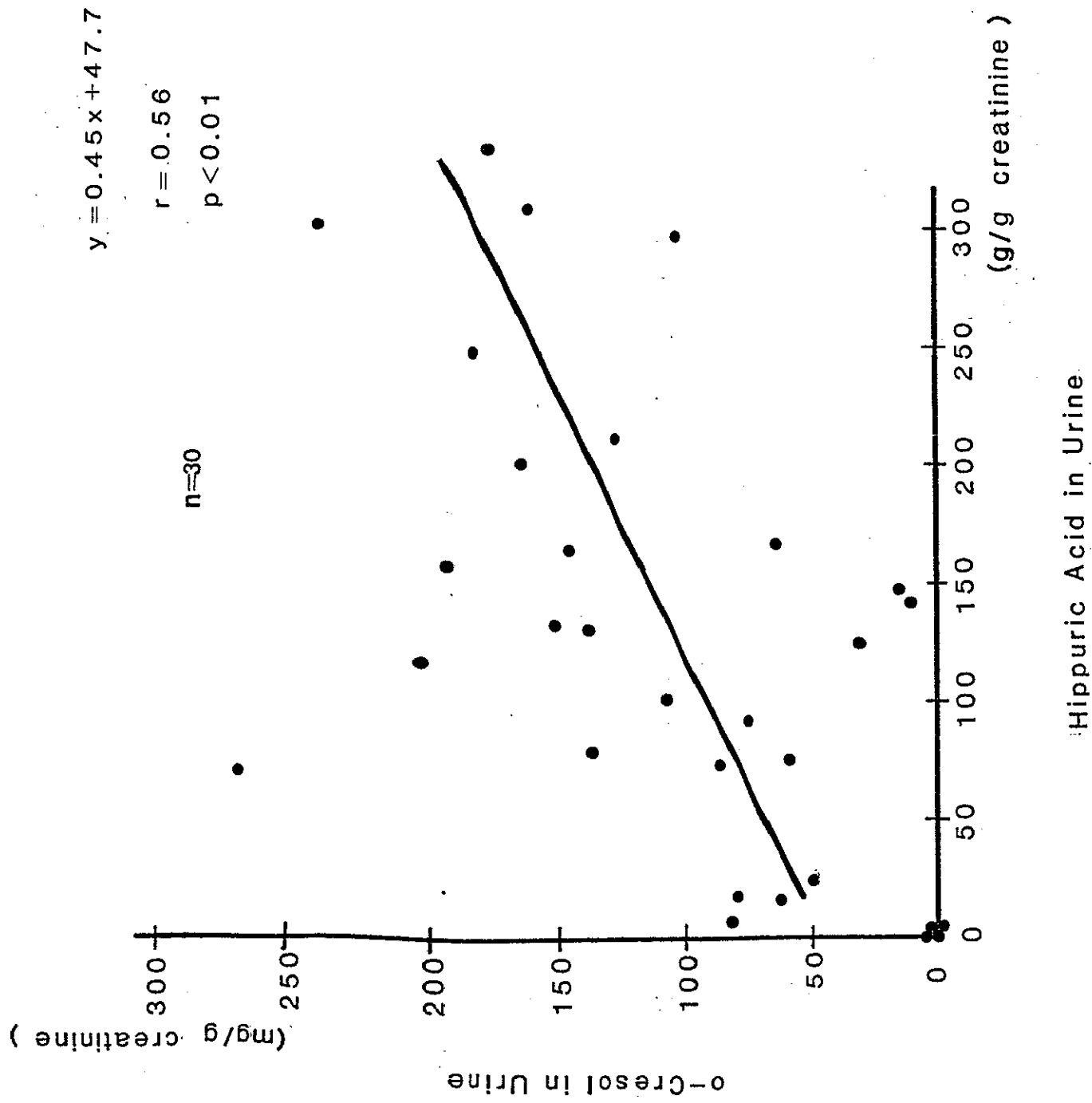


Fig. 5 シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中馬尿酸濃度との関係  
呼気、尿の採取条件が一致している5例のみを対象にした。

両者の間に高い相関関係を認めた。尿中馬尿酸濃度は尿中クレアチニン濃度で尿量補正した。

Fig.5

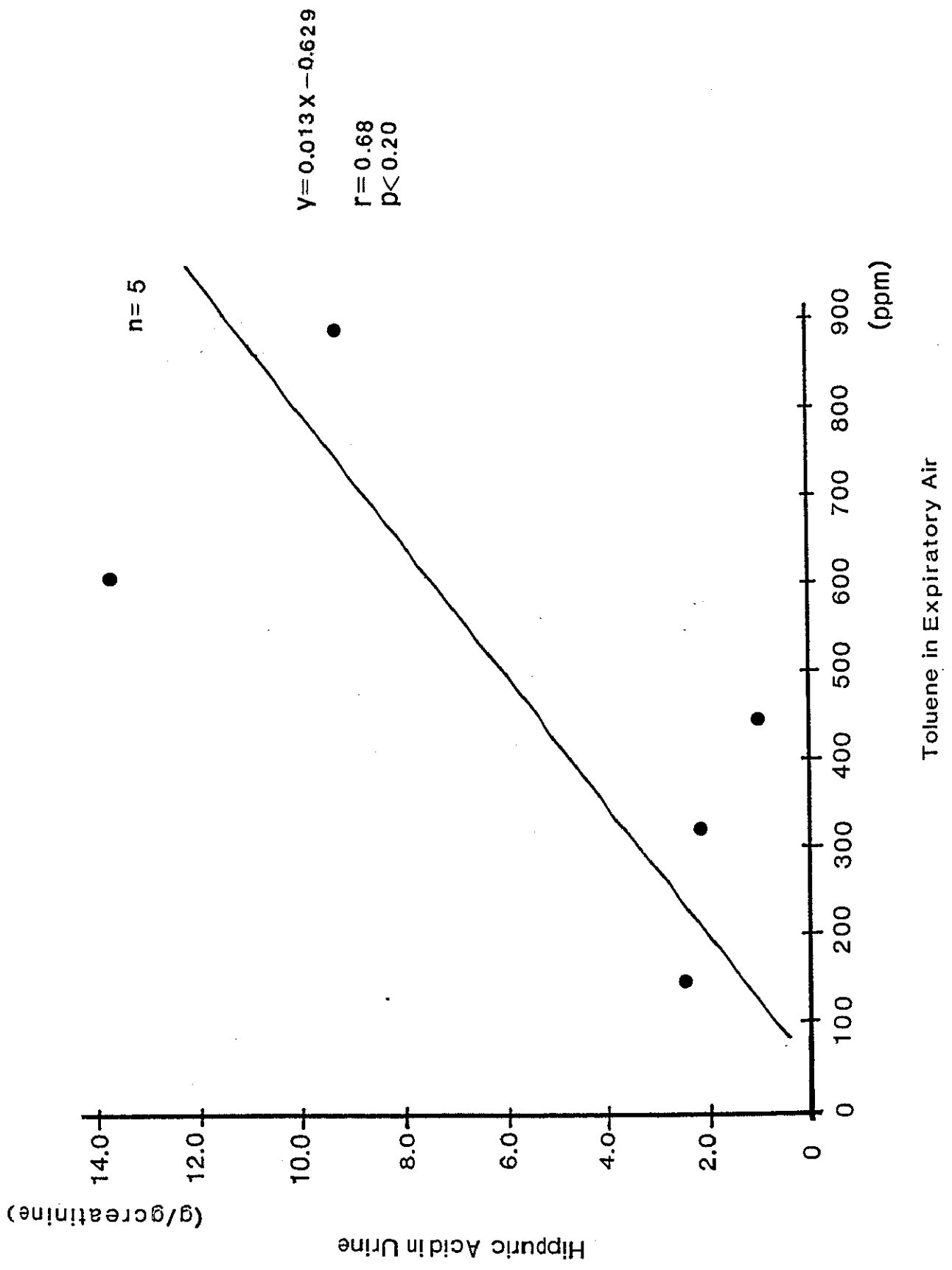




Fig. 6 シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度との関係

呼気、尿の採取条件が一致している5例のみを対象とした。

両者の間に高い相関関係を認めた。尿中o-クレゾール濃度は尿中クレアチニン濃度で尿量補正した

Fig.6

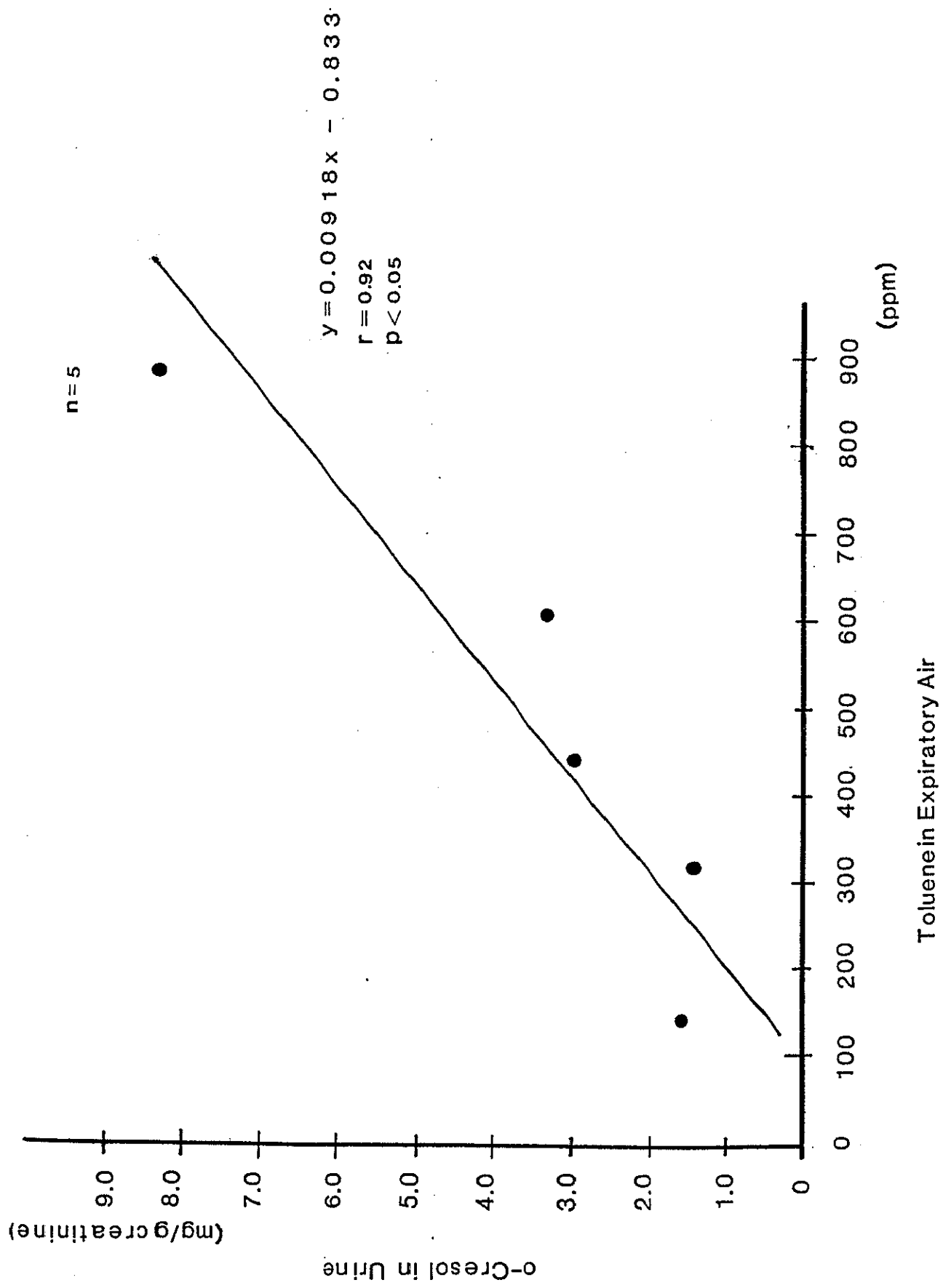


Fig. 7 シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中馬尿酸濃度との関係

尿量補正の他に、本文 9 頁～10 頁に示した補正式を用いて吸入直後の呼気中トルエン濃度と 24 時間尿中馬尿酸濃度に補正を試みたが Fig. 5 に比して高い相関関係は得られなかった。

39 例中 Fig. 4 と同様に 9 例を除外し 30 例について検討した。

( g/g creatinine )

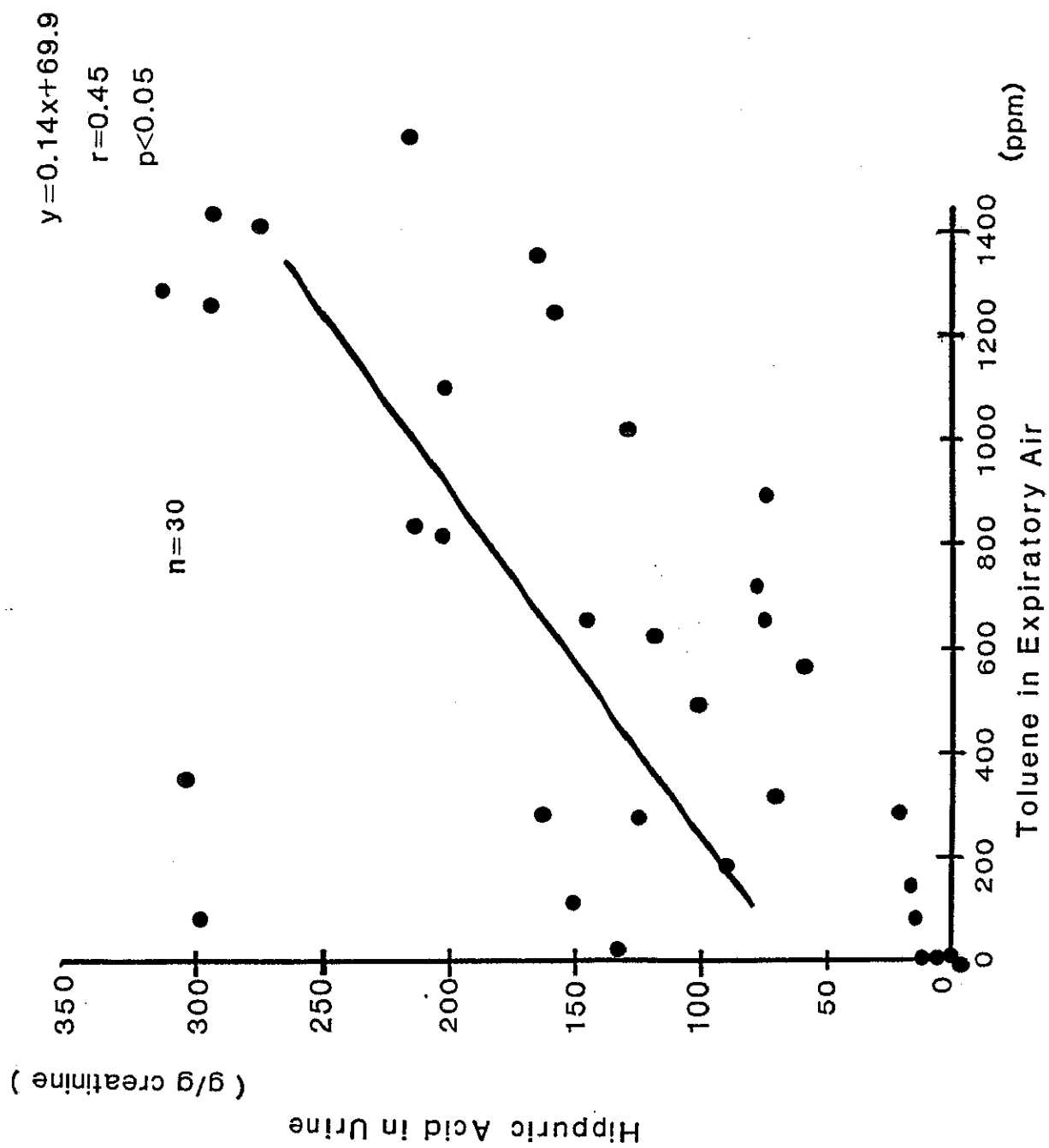


Fig. 8                   シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度と尿中o-クレゾール濃度  
との関係

Fig.7の場合と同様の補正を試みたがFig.6に比して高い相関関係は得られなかった。

シンナー乱用者39例中 Fig.4, Fig.7 と同様に9例を除外した30例について検討した。

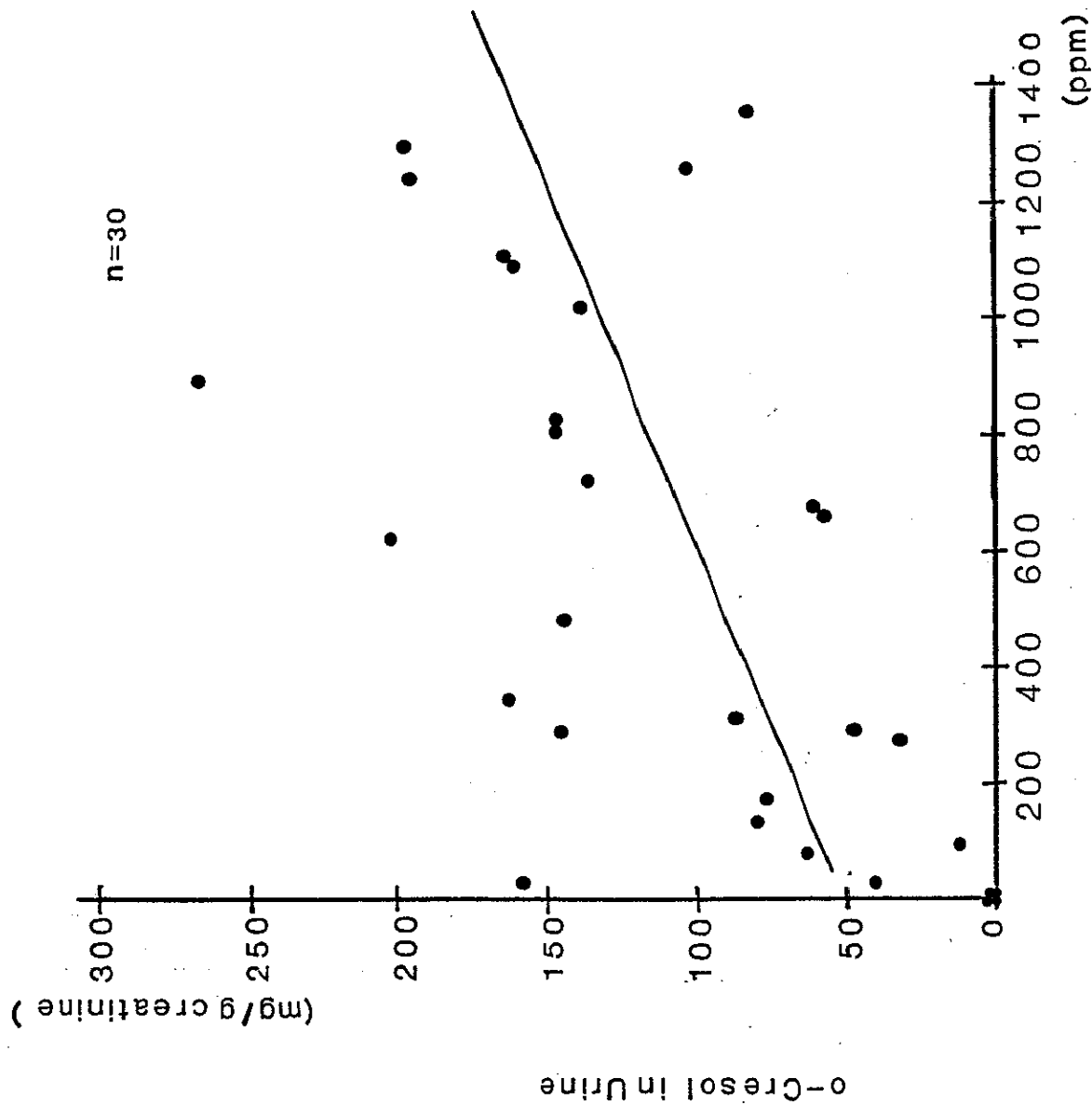
Fig.8

$$y = 0.080x + 52.18$$

$$r=0.54$$

$$p<0.01$$

n=30



Toluene in Expiratory Air

Fig. 9                   シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度－時間積と  
尿中馬尿酸濃度との関係

Fig.7の場合と同様の補正を試みさらに吸入時間を考慮したが  
Fig.7よりも相関関係は低くなった。

シンナー乱用者39例中 Fig.4 と同様に9例を除外した30例  
について検討した。

Fig.9

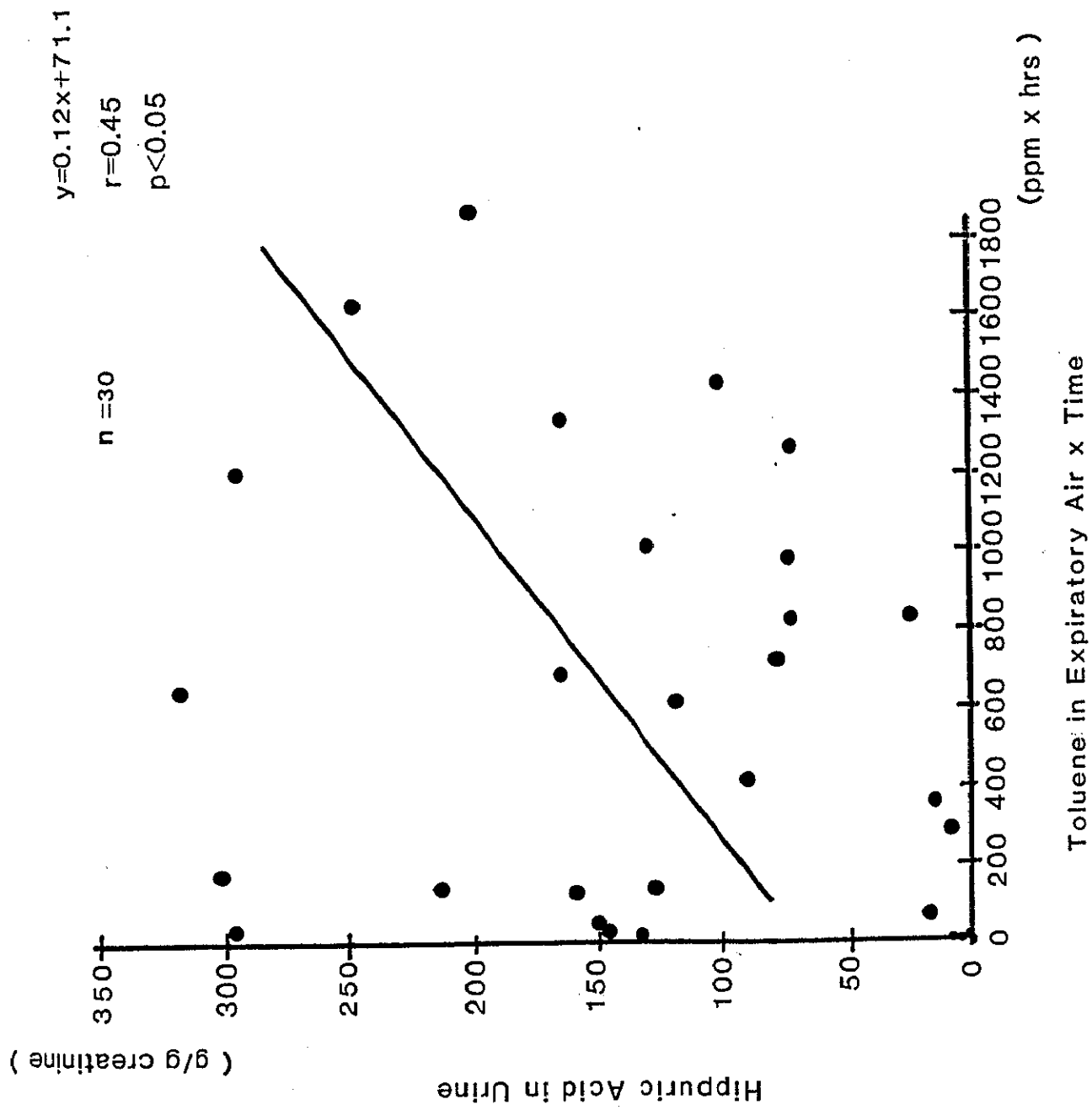




Fig.10

シンナー乱用者の呼気中トルエン濃度一時間積と  
尿中o-クレゾール濃度との関係

Fig.7の場合と同様の補正を試みさらに吸入時間を考慮したが

Fig.8よりも相関関係は低くなった。

シンナー乱用者39例中 Fig.4, Fig.9 と同様に9例を除外し  
た30例について検討した。

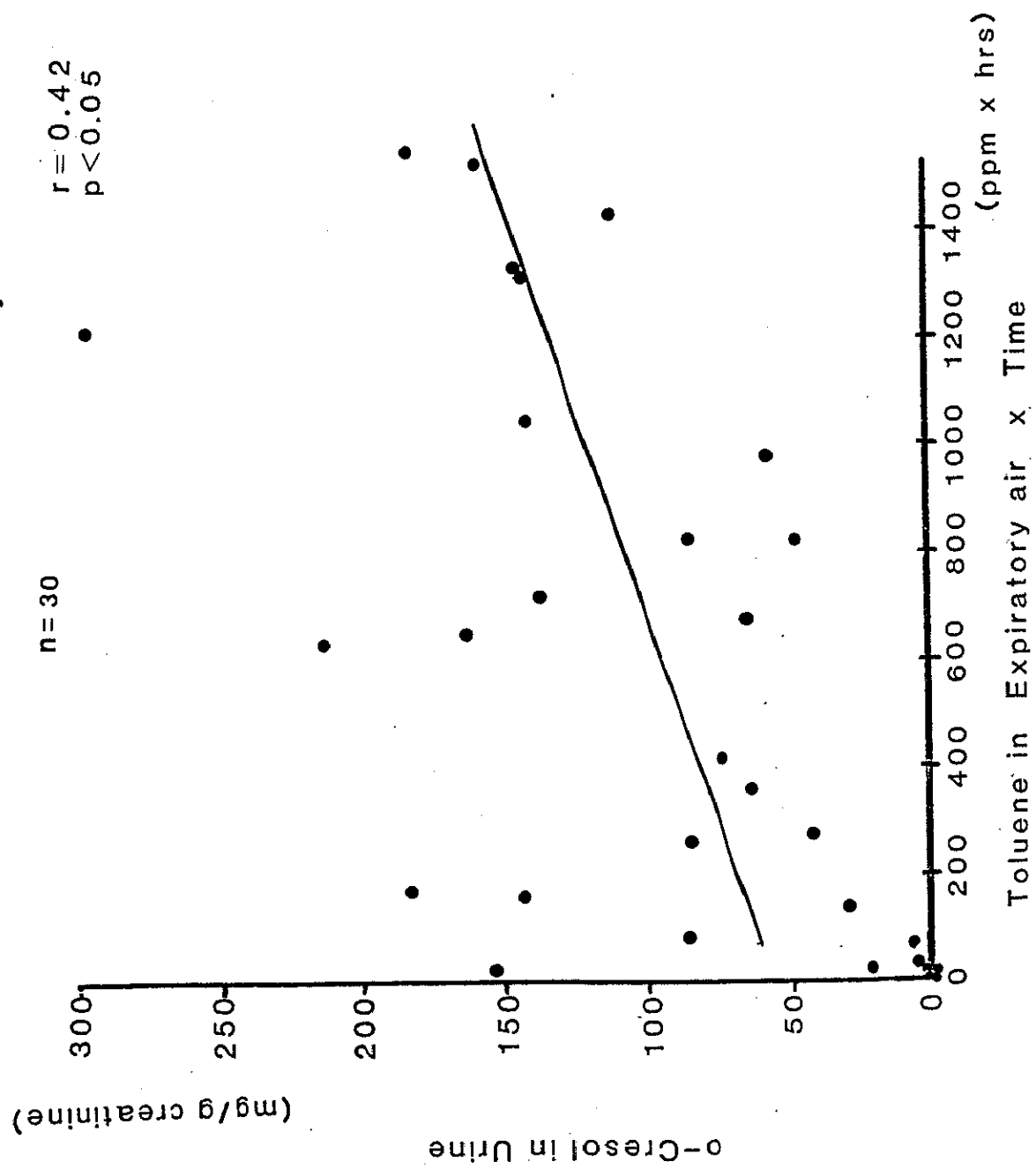
$$y = 0.059x + 57.6$$


Fig.11

トルエン300ppm～3000ppm暴露時のラット24時間尿中の馬尿酸  
排泄量とo-クレゾール排泄量との関係

ヒトの場合に比して高い相関関係を得た。

Fig.11

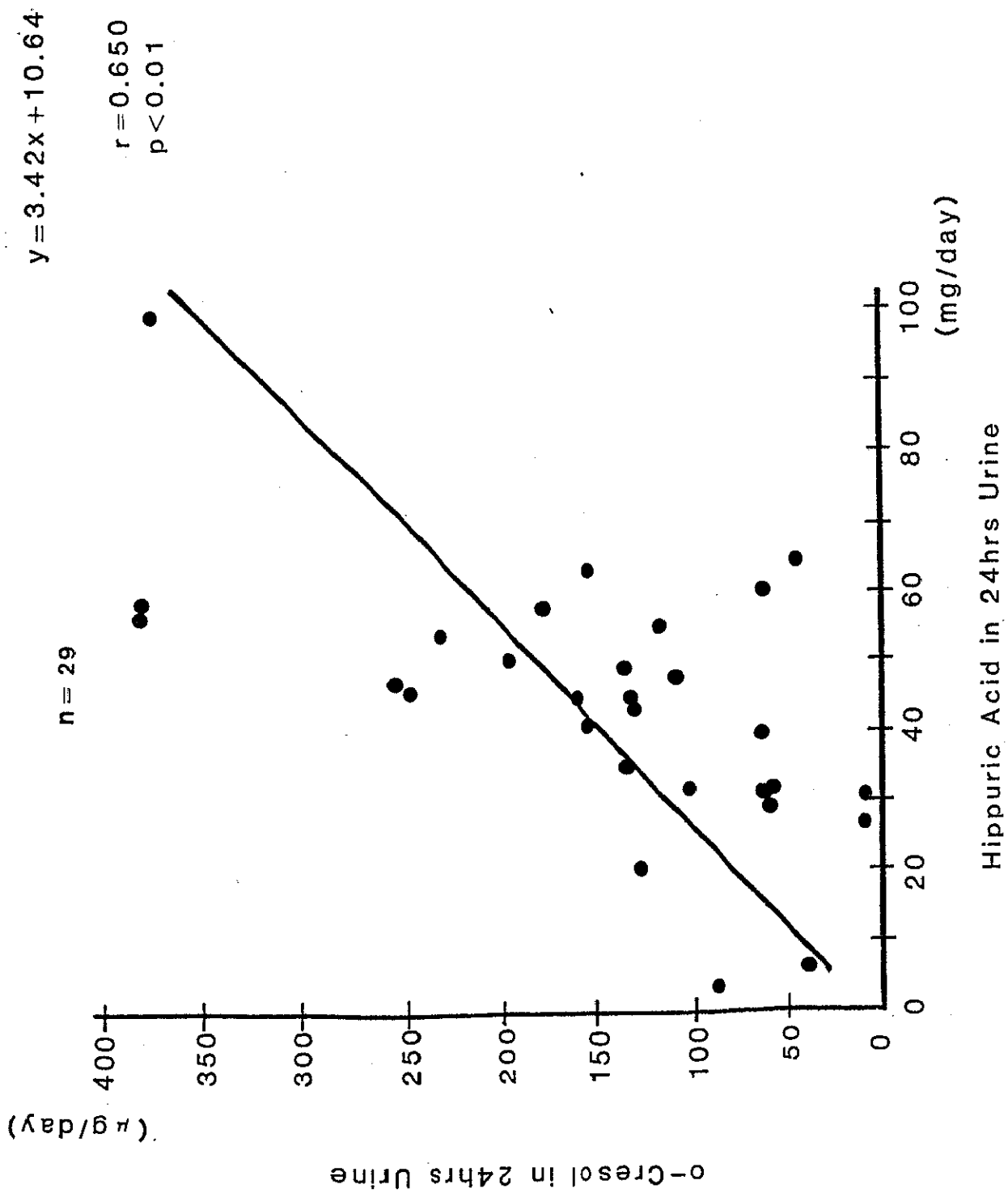


Fig.12

暴露チェンバー内のトルエン濃度とラット24時間尿中の馬尿酸排泄量との関係

チェンバー内トルエン濃度1000ppm以上で24時間馬尿酸排泄量はほとんど増加を示さなかった。

$$y = 0.005x + 34.05$$

$$r = 0.269$$

$$P < 0.10$$

Fig.12

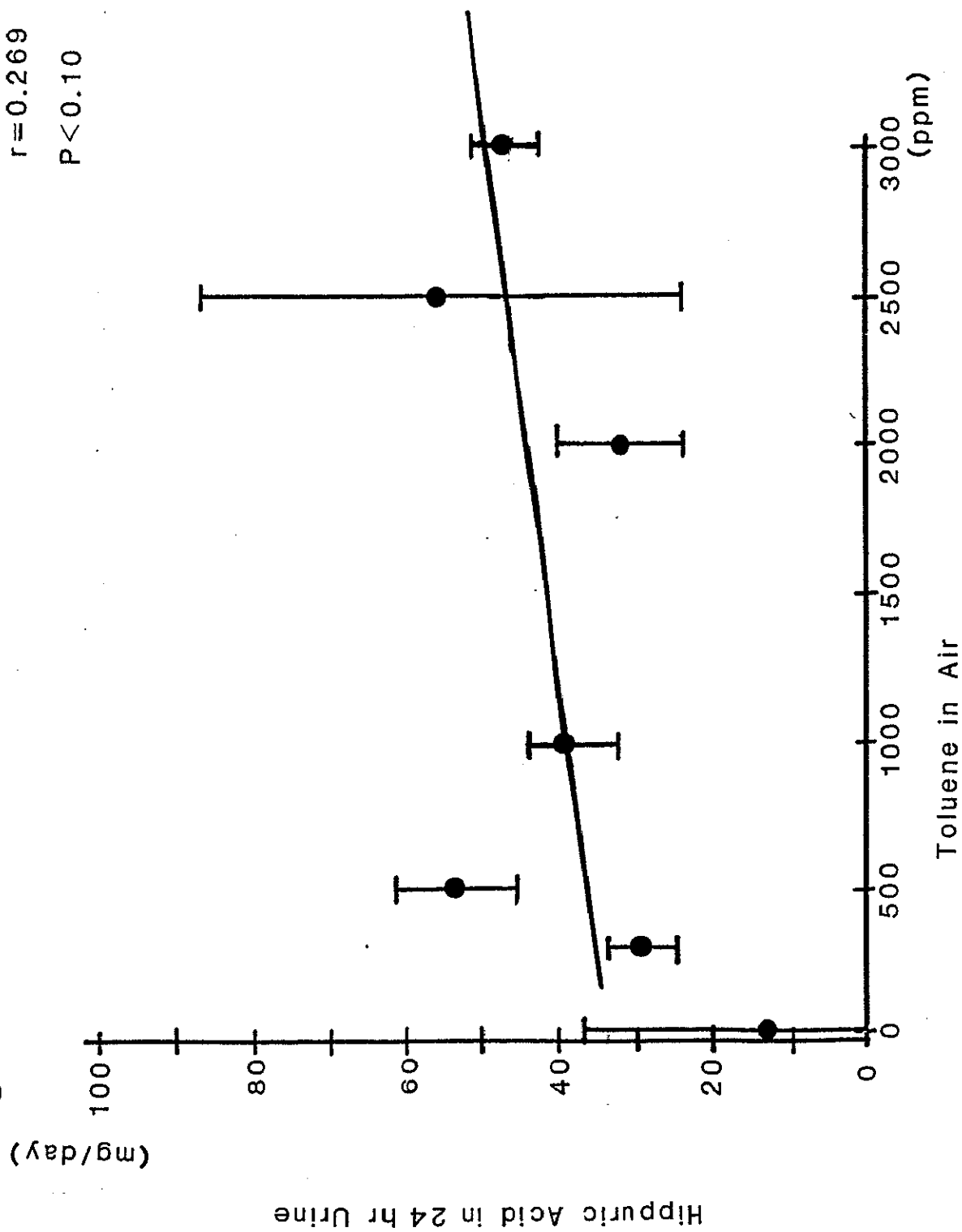


Fig. 13 暴露チェンバー内のトルエン濃度とラット24時間尿中の  
o-クレゾール排泄量との関係

尿中馬尿酸排泄量の場合と異なりチェンバー内トルエン濃度1000ppm以上でもトルエン濃度と尿中o-クレゾール排泄量  
は高い相関関係を認めた。

Fig.13

$y=0.067x+39.12$

$r=0.688$

$p<0.01$

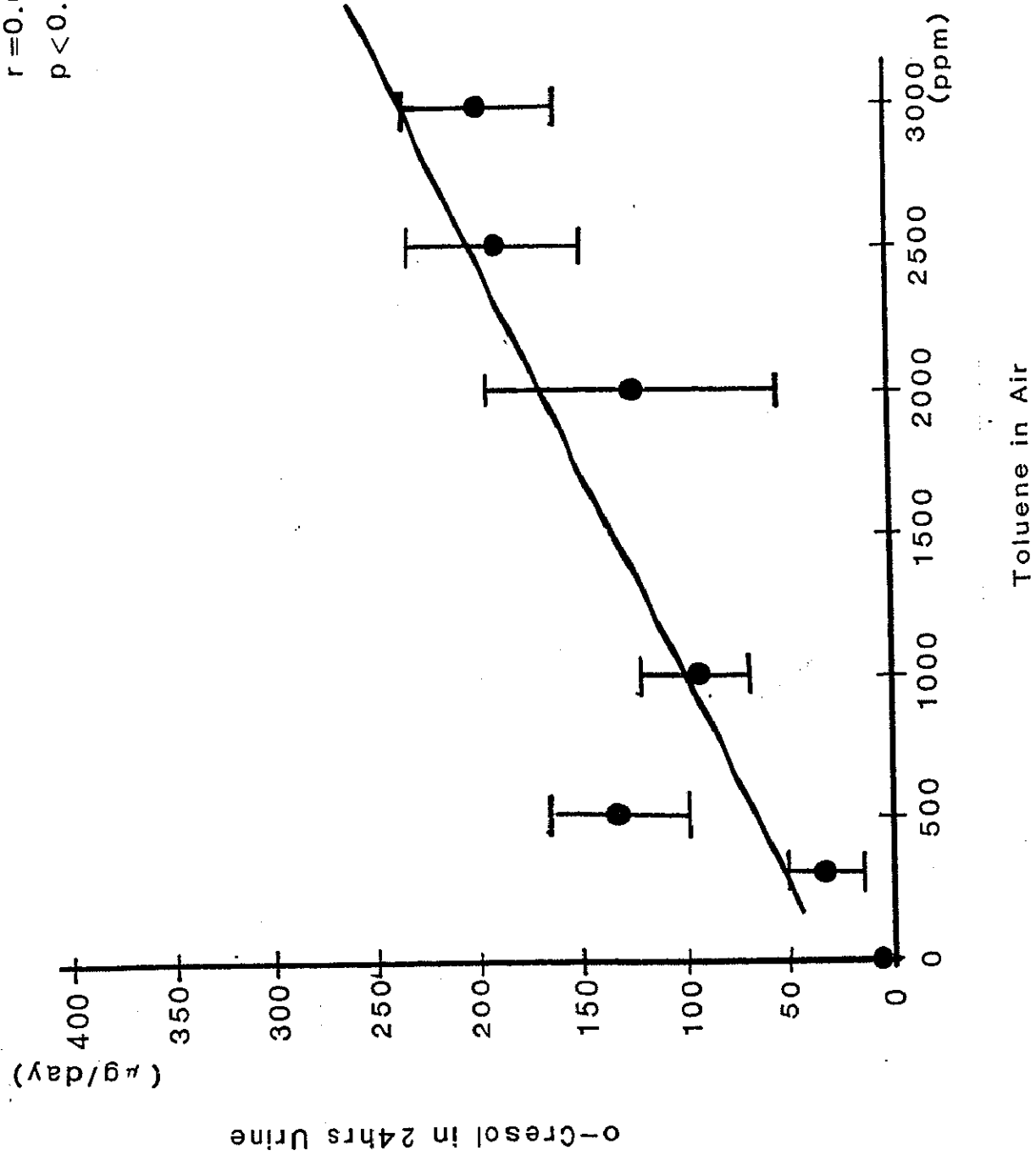




Fig.14 シンナー乱用者「無症状群」(16例)と「有症状群」(8例)間の  
呼気中トルエン濃度の比較

両群間に有意の差はなかった。Fig.7の場合と同様に呼気中トルエン濃度は補正式により吸入終了直後の濃度に補正した。

Fig.14

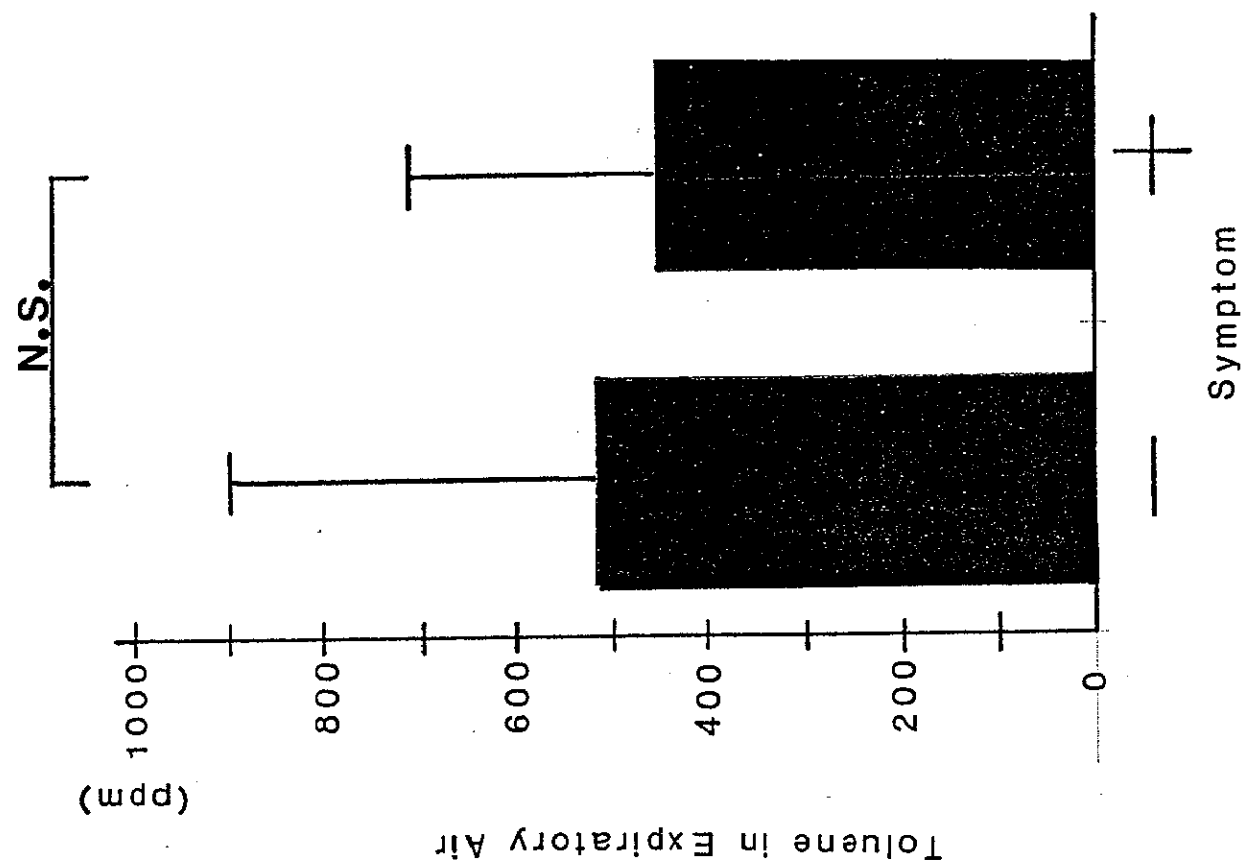


Fig.15                   シンナー乱用者「無症状群」(16例)と「有症状群」(8例)間の尿中  
馬尿酸濃度の比較

両群間に有意の差はなかった。Fig.7の場合と同様に尿中馬尿酸濃度は補正式により24時間尿中馬尿酸濃度に補正した。

Fig.15

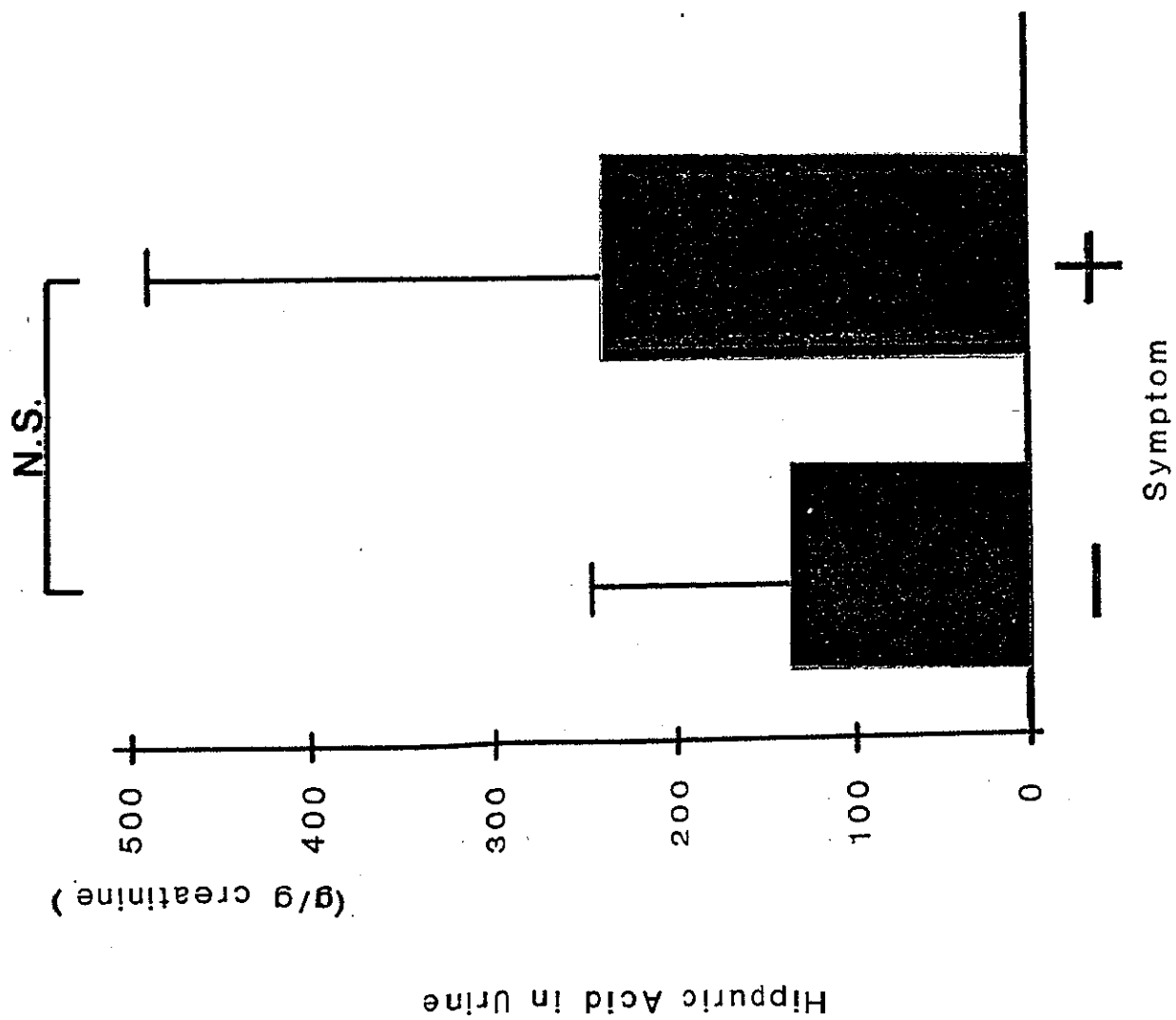


Fig.16 シンナー乱用者「無症状群」(16例)と「有症状群」(8例)間の尿中  
o-クレゾール濃度の比較

両群間に有意の差はなかった。Fig.7の場合と同様に尿中o-クレゾール濃度は補正式により24時間尿中o-クレゾール濃度に補正した。

Fig.16

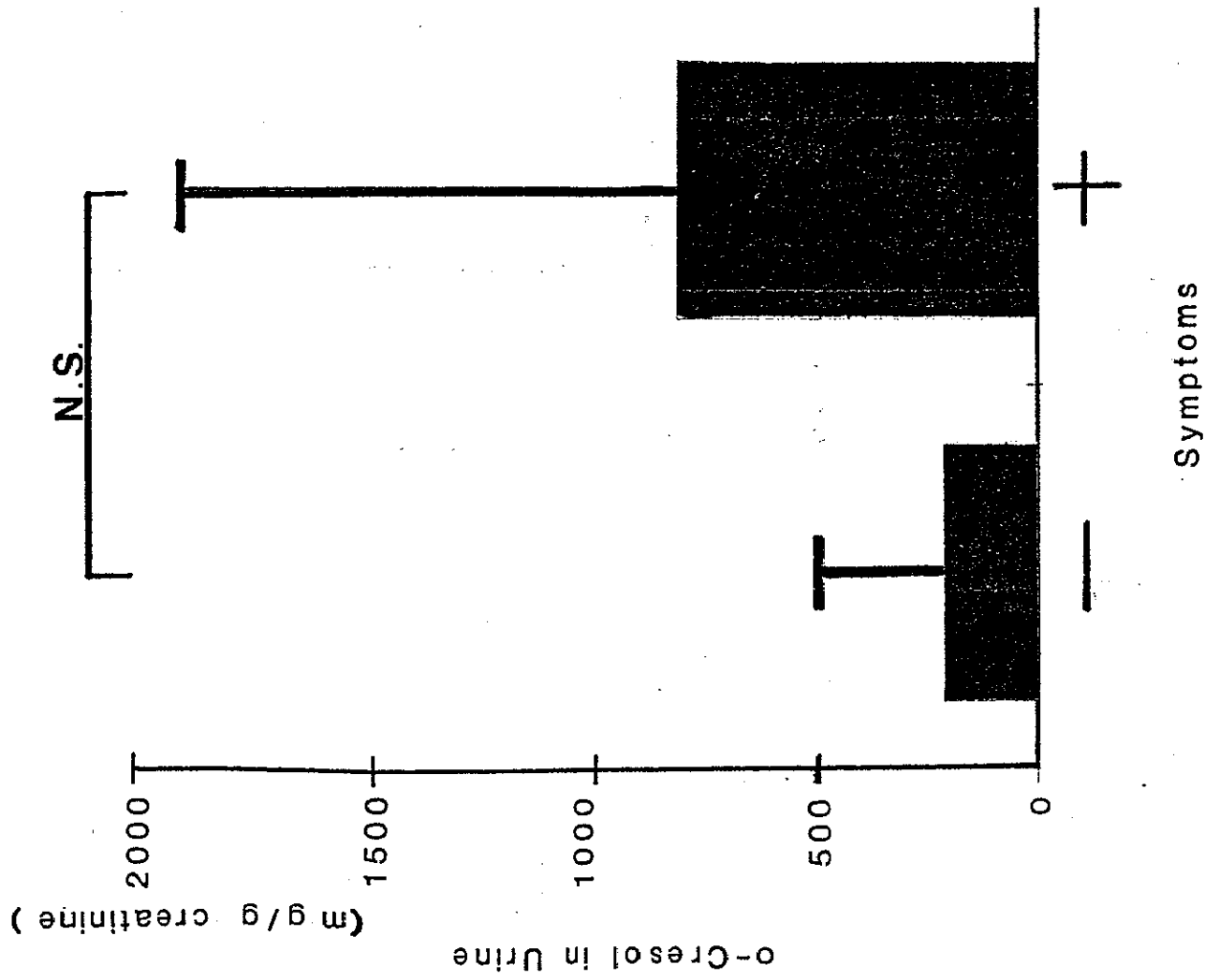


Fig.17

暴露チェンバー内のトルエン濃度とラット行動量比との関係

チェンバー内トルエン濃度300ppmで行動量比がコントロールよりも高値を示したが2500ppm以上では著しく減少した。

Fig.17

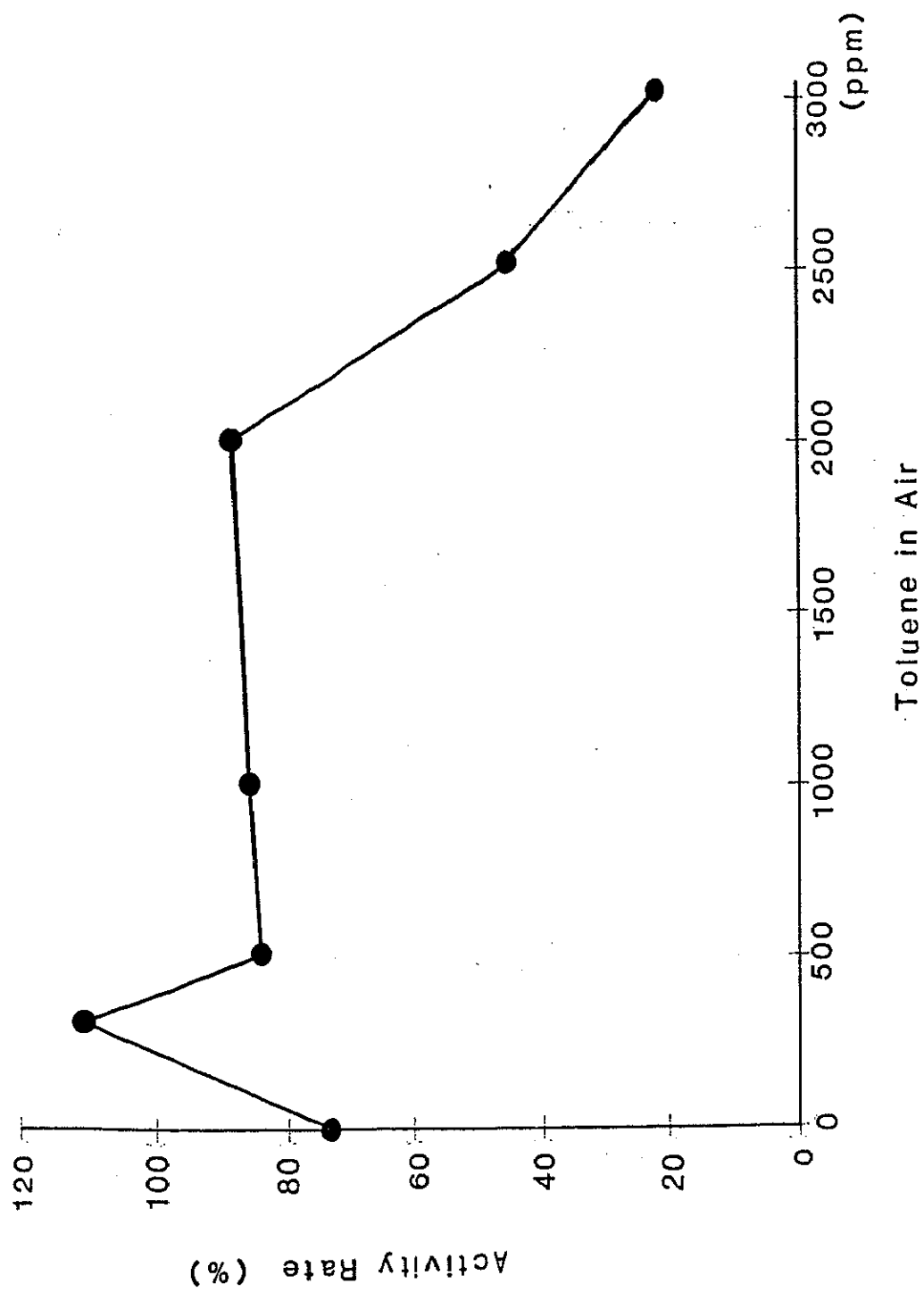




Fig.18                      ラット行動量比と24時間の尿中馬尿酸排泄量との関係

Fig.12とFig.17とを対応させた。

Fig. 18

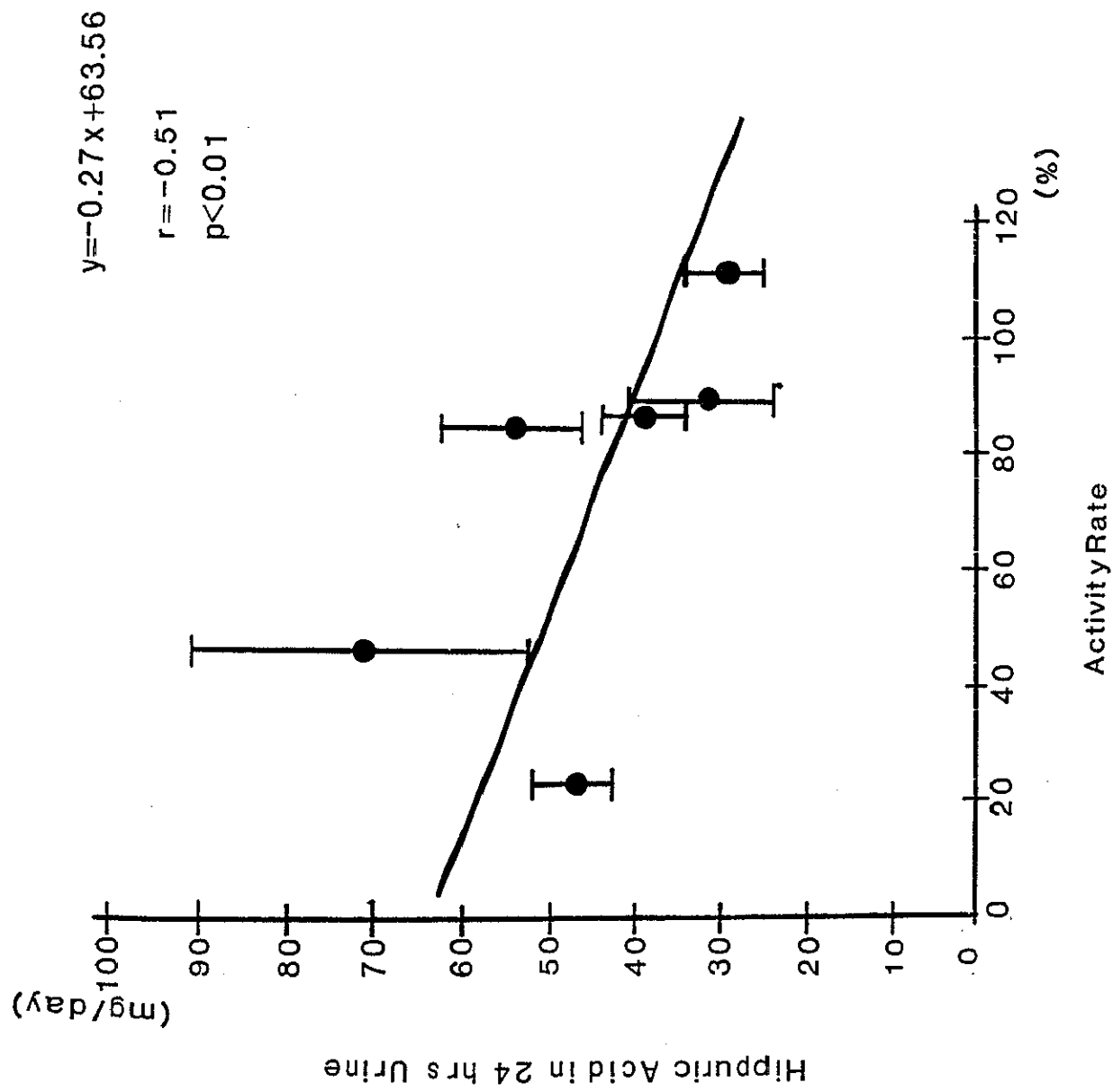


Fig.19                      ラット行動量比と24時間尿中o-クレゾール排泄量との関係

Fig.13とFig.17とを対応させた。尿中馬尿酸排泄量（Fig.18）  
の場合に比して高い相関関係を得られた。

Fig.19

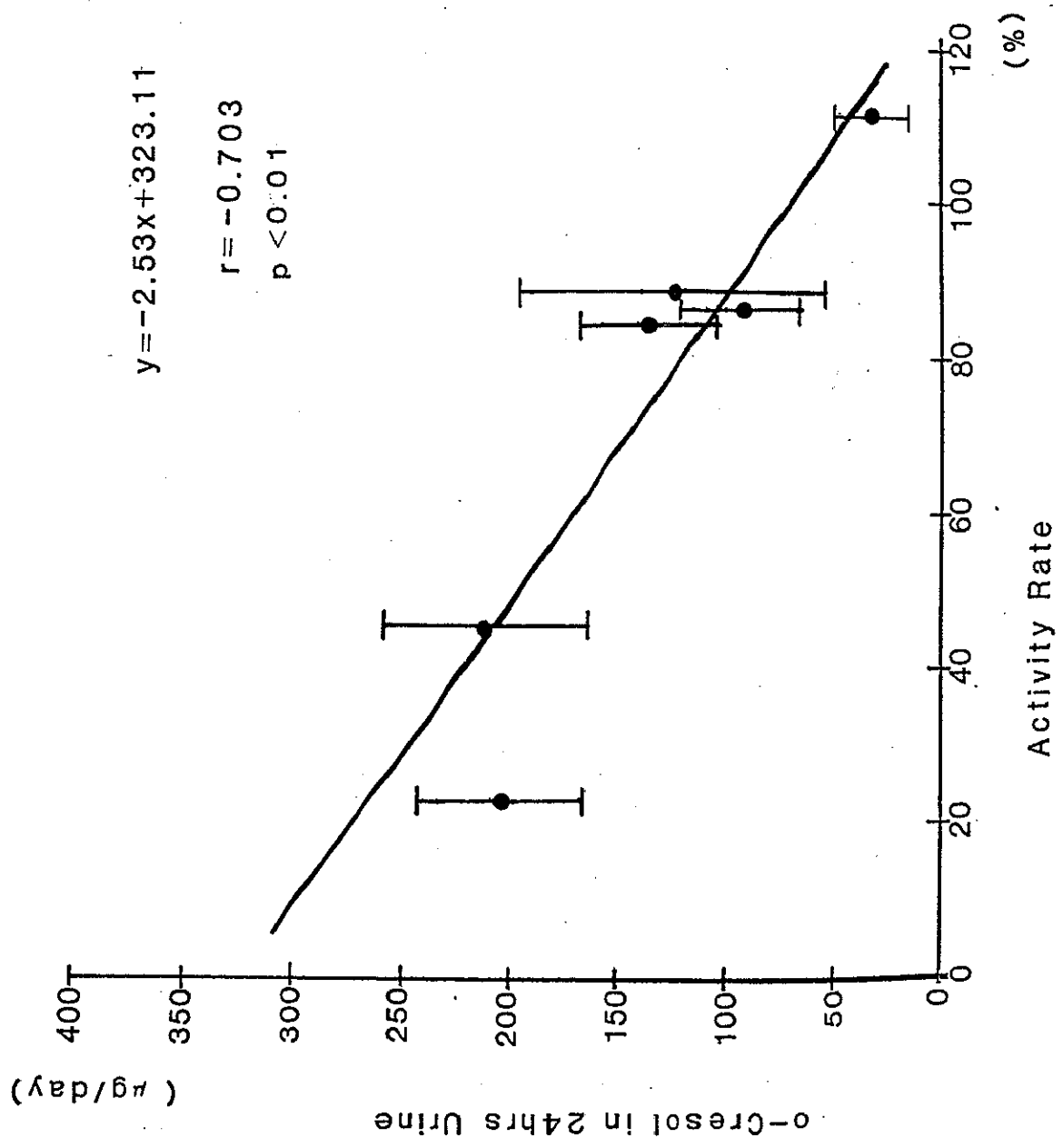


Fig.20

ラット行動量比4日間の推移(3000ppm間欠暴露)

トルエン3000ppmを1日2時間暴露したときの暴露時間中の行動量比は規則性をもった変動を示した。

Fig.20

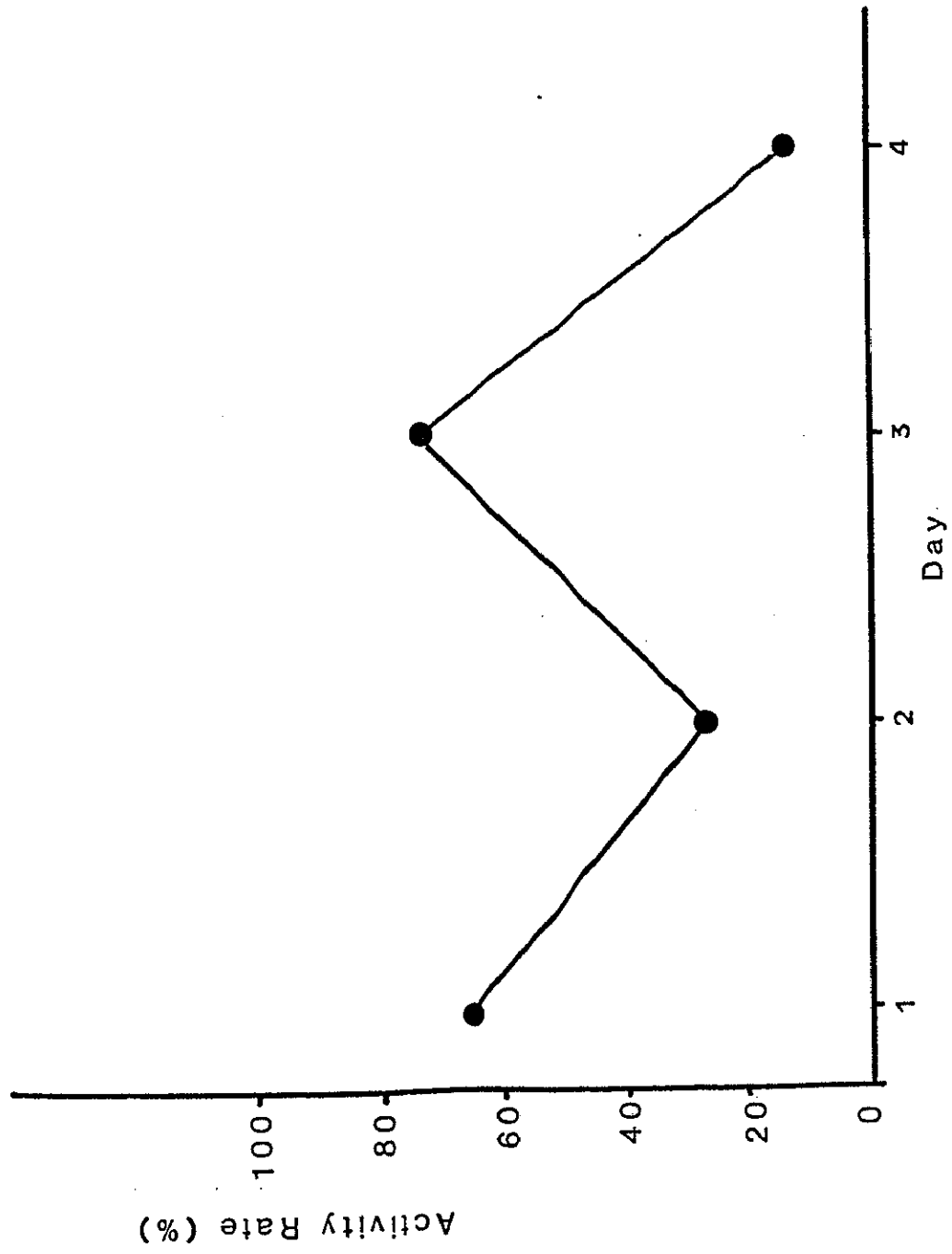


Fig.21            暴露チェンバー内のラット24時間行動量  
                    (3000ppm 4日間間欠暴露)

トルエン暴露終了直後の著しい増加が認められた。暴露終了後10時間以降はクリーンチェンバー内とほぼ同じパターンを示した。

Fig.21

EXPOSURE

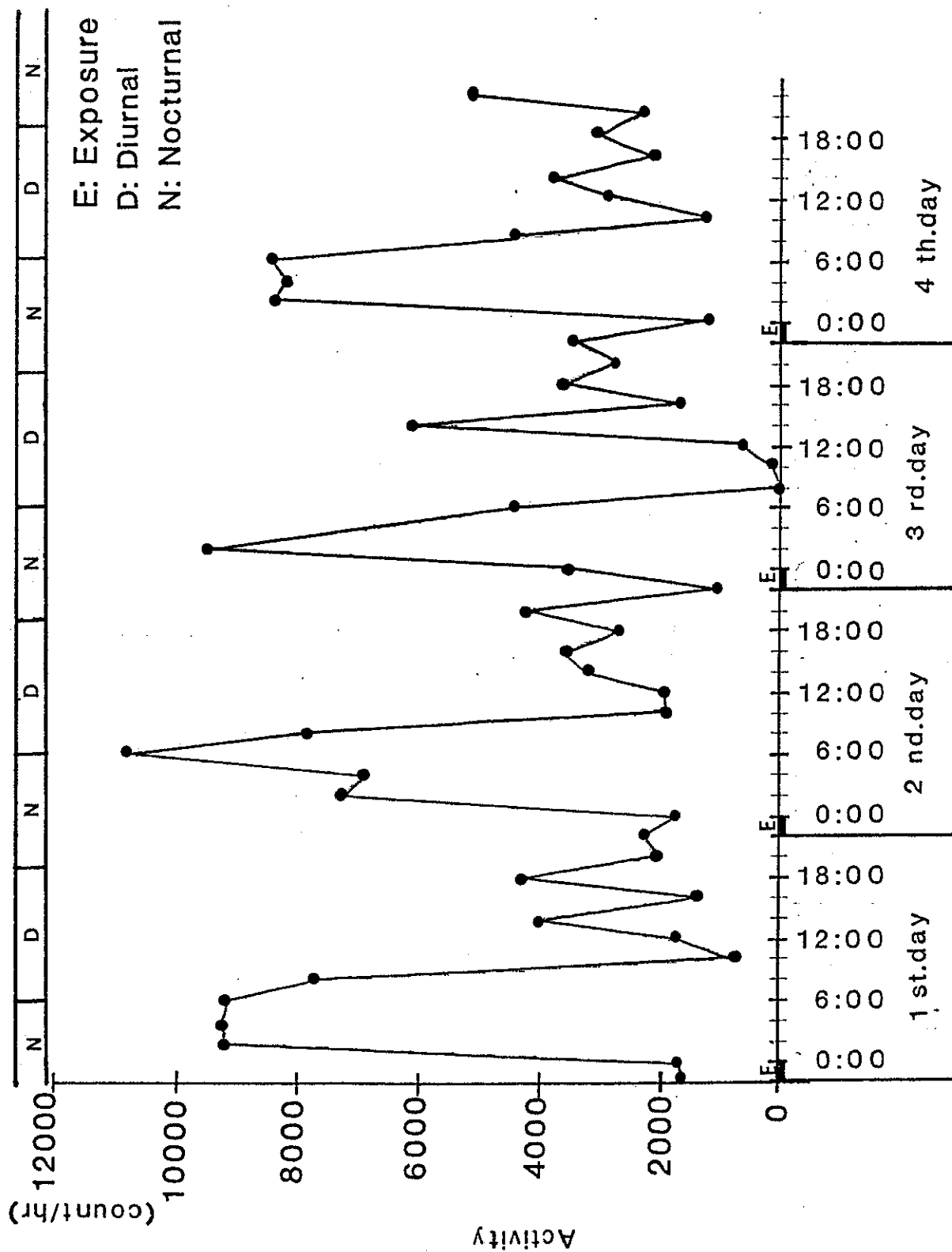




Fig.22

クリーンチェンバー内の24時間行動量

18時から翌朝6時にかけての暗期の方が行動量が上昇する  
日内変動を示した。

Fig.22

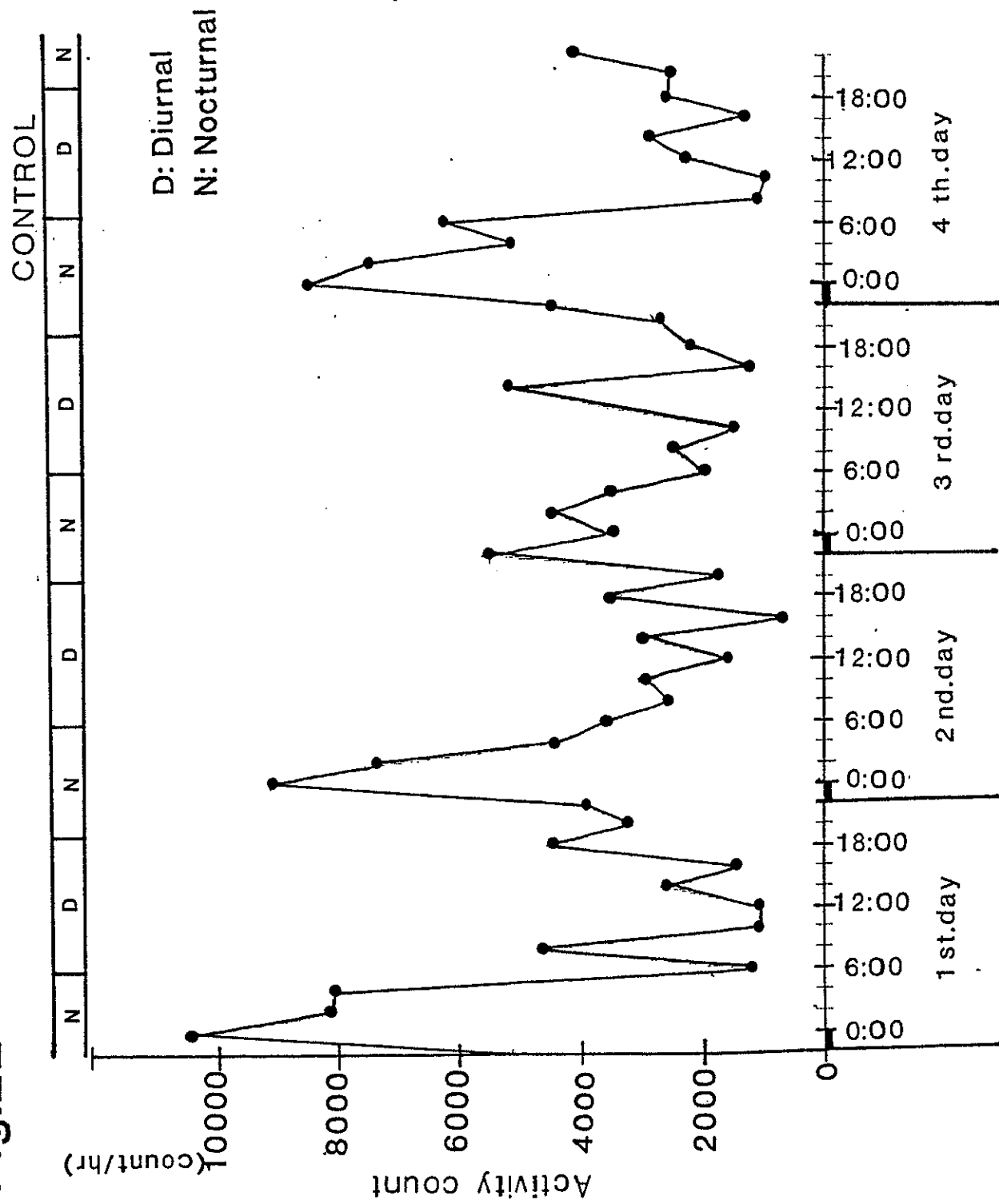


Fig.23

ラット 24 時間行動量比 (3000ppm 4 日間間欠暴露)

トルエン暴露終了後の行動量比の著しい上昇を示した。

Fig.23

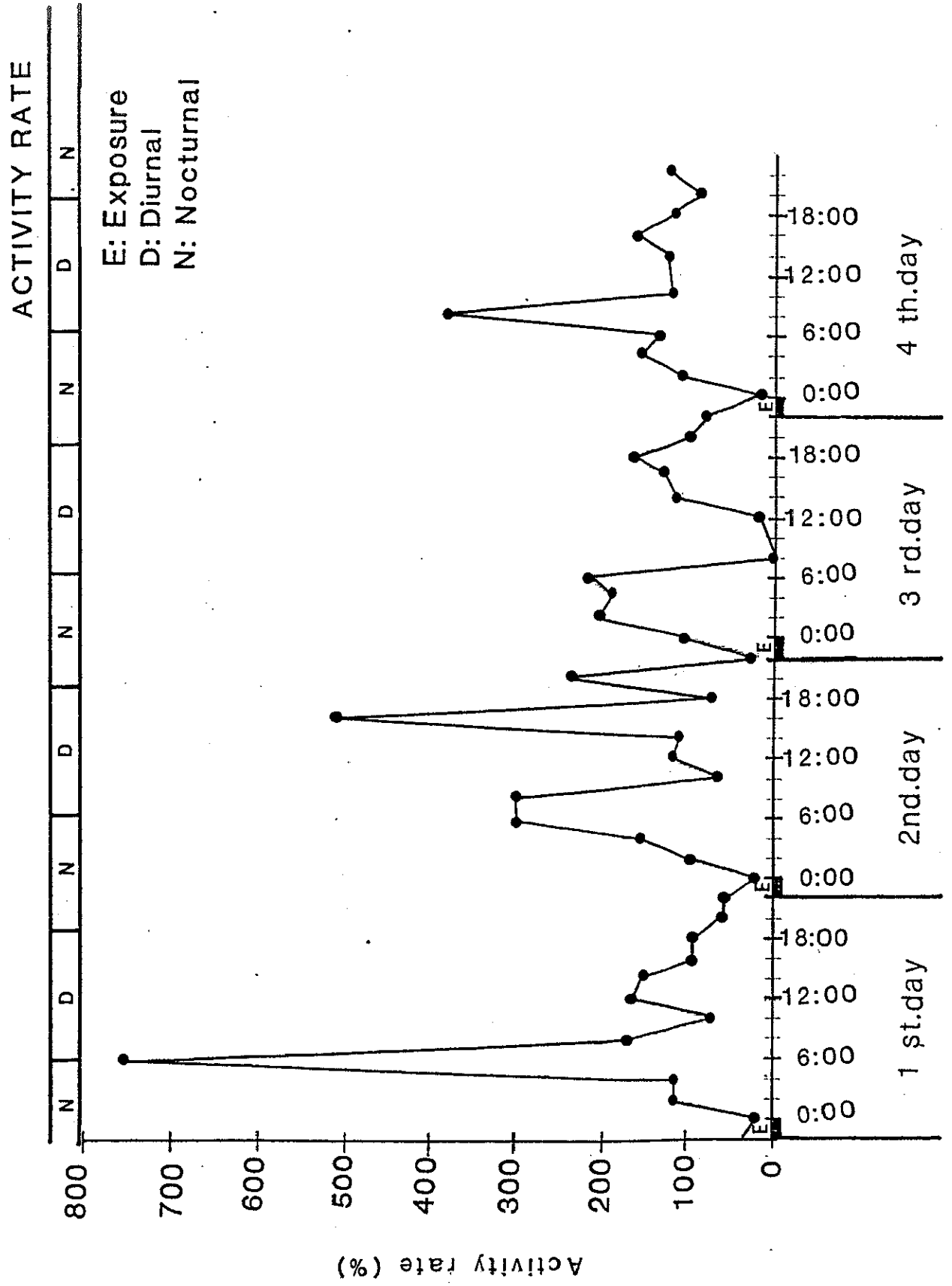


Fig.24 暴露チェンバー内のラット時間帯別行動量  
(3000ppm 4日間間欠暴露)

Fig.21を時間帯別に1時間当りの行動量で示した。  
暴露時間内は行動量の著しい減少を、暴露終了後から10時間  
間は行動量の著しい増加を示した。

# EXPOSURE

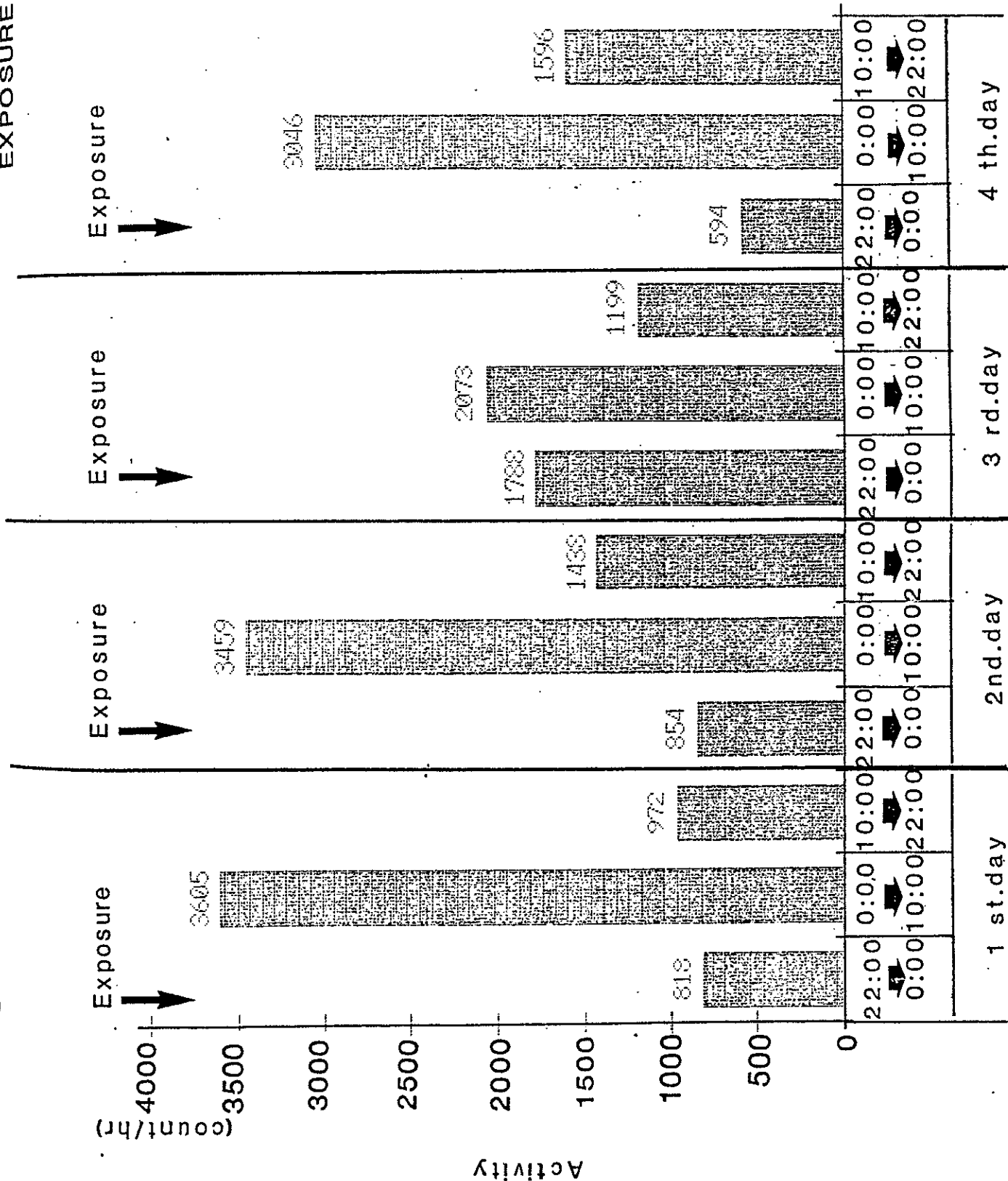


Fig.25 クリーンチェンバー内のラット時間帯別行動量

Fig.22を時間帯別に1時間当りの行動量で示した。  
Fig.24に比して暴露時間帯の行動量が、増加を示している。  
このような1日のパターンは4日間変化しなかった。

Fig.25

CONTROL

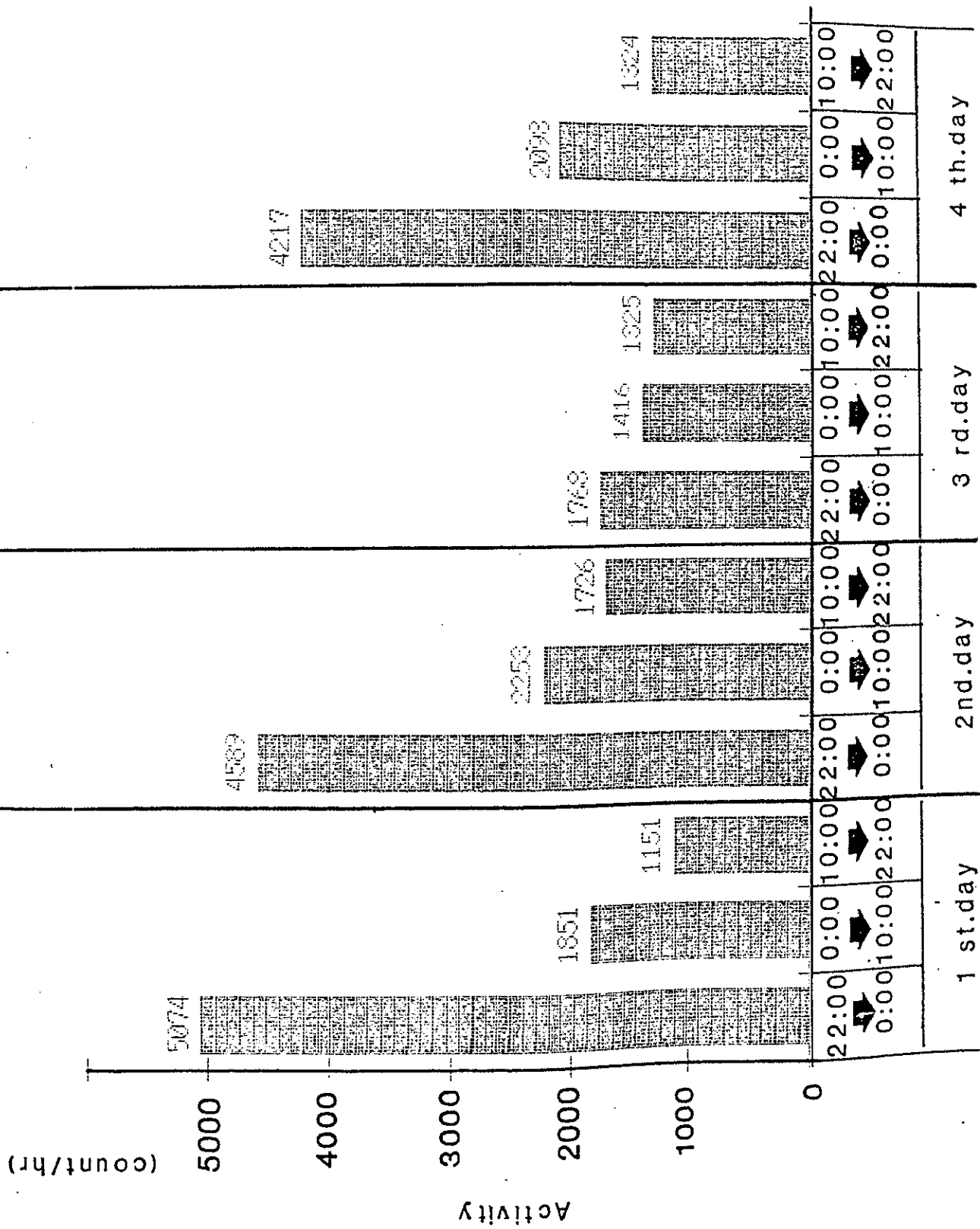




Fig.26

ラット時間帯別行動量比 (3000ppm 4日間間欠暴露)

Fig.23を時間帯別に行動量比で示した。

Fig.24と同様に暴露時に行動量比は減少し、暴露終了後

10時間の行動量比は増加した。

さらにFig.23と同様にこのような1日のパターンは4日間変化しなかった。

FIG. 20



Fig.27                      3000ppm 4日間間欠暴露時のラット24時間尿中馬尿酸排泄量の推移

尿中馬尿酸排泄量は2日目に上昇しその後ほぼ一定の値をとった。

Fig. 21

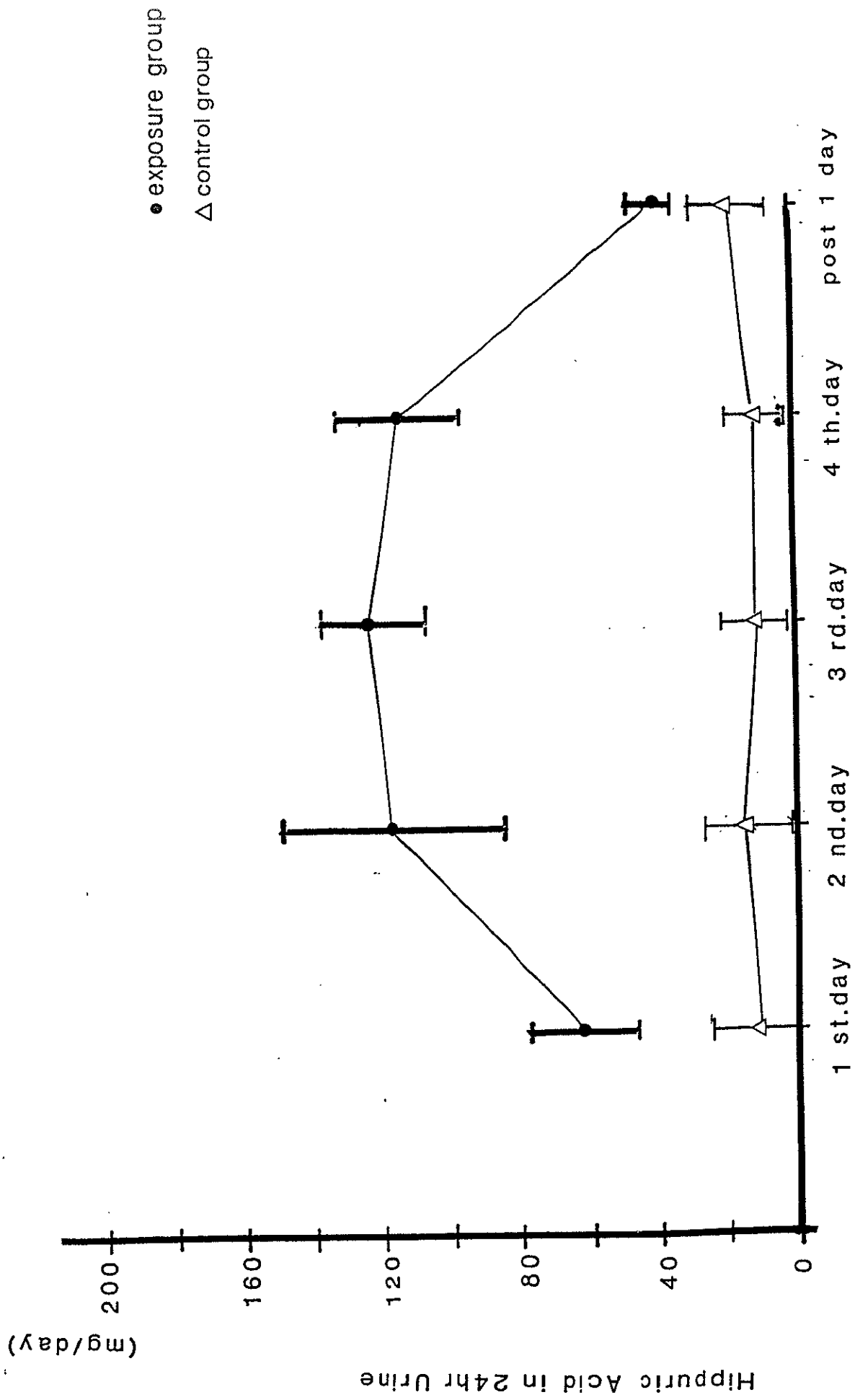
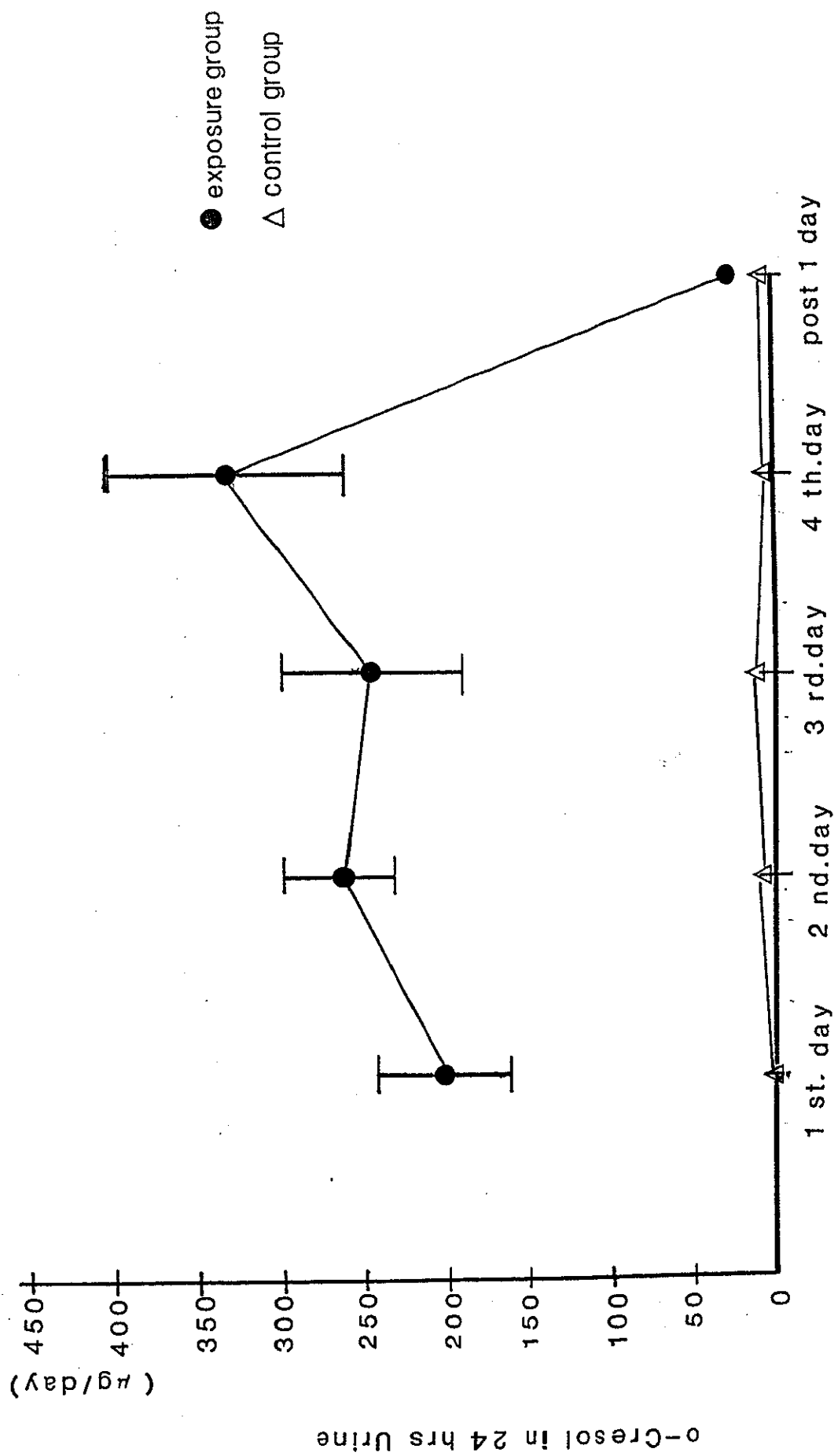


Fig.28

3000ppm 4日間間欠暴露時のラット24時間尿中o-クレゾール排泄量の推移

尿中o-クレゾール排泄量は4日間ともほぼ一定の値をとった。

Fig.28



筑波大学附属図書館



1 00920 05143 1

本学関係

---